

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARŞİVİMİZDE BULUNAN KOLESİSTEKTOMİ**  
**MATERYALLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK**  
**YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**“UZMANLIK TEZİ”**

**Dr. Mustafa MAZLUM**

**AFYONKARAHİSAR 2008**

**T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ARŞİVİMİZDE BULUNAN KOLESİSTEKTOMİ  
MATERYALLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
YENİDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**“UZMANLIK TEZİ”**

**Dr. Mustafa MAZLUM**

**Danışman: Doç. Dr. F. Hüsniye DİLEK**

**AFYONKARAHİSAR 2008**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Başlığı: **Arşivimizde bulunan kolesistektomi materyallerinin histopatolojik olarak yeniden değerlendirilmesi**

Tezi Hazırlayan: **Dr. Mustafa MAZLUM**

Tez Savunma Tarihi:

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. F. Hüsniye DİLEK**

**İşbu çalışma jürimiz tarafından PATOLOJİ ANABİLİM DALI'ında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**Doç. Dr. F. Hüsniye DİLEK**

**ÜYE**

**Doç. Dr. Fatma AKTEPE**

**ÜYE**

**Doç. Dr. Çiğdem TOKYOL**

**ONAY**

**DEKAN**

**Prof. Dr. Necat İMİRZALIOĞLU**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalışmalarıml süresince ciddi katkı ve destekleriyle bana rehber olan tez danışmanım Doç. Dr. Hüsniye Dilek'e, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan, tez çalışmalarıml süresince istatistik konusunda önemli desteğini gördüğüm Doç. Dr. Fatma Aktepe'ye, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Çiğdem Tokyol ve Yrd. Doç. Dr. Önder Şahin'e, teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıml ve tüm teknisyen arkadaşlarımla teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                 | I   |
| TABLO LİSTESİ .....                            | VI  |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                            | VII |
| I. GİRİŞ VE AMAÇ .....                         | 1   |
| II. GENEL BİLGİLER .....                       | 2   |
| 2.1. Safra Kesesi .....                        | 2   |
| 2.1.1. Anatomi.....                            | 2   |
| 2.1.2. Histoloji .....                         | 2   |
| 2.2. Safra Kesesi Hastalıkları .....           | 3   |
| 2.2.1. Kolelitiyazis .....                     | 3   |
| 2.2.2. Kolesterolozis .....                    | 5   |
| 2.2.3. Akut Kolesistit .....                   | 7   |
| 2.2.3.1. Tanımlama .....                       | 7   |
| 2.2.3.2. Klinik Bulgular .....                 | 7   |
| 2.2.3.3. Akut Taşlı Kolesistit .....           | 7   |
| 2.2.3.4. Akut Taşsız Kolesistit .....          | 8   |
| 2.2.3.5. Patolojik Bulgular.....               | 8   |
| 2.2.3.6. Komplikasyonlar .....                 | 9   |
| 2.2.3.7. Klinik Gidiş ve Tedavi .....          | 9   |
| 2.2.4. Kronik Kolesistit .....                 | 9   |
| 2.2.4.1. Epidemiyoloji, Klinik Özellikler..... | 9   |
| 2.2.4.2. Makroskopik Bulgular .....            | 10  |
| 2.2.4.3. Mikroskopik Bulgular .....            | 10  |
| 2.2.4.4. Kronik Kolesistit Varyantları .....   | 11  |
| 2.2.4.5. AIDS İle İlişkili Kolesistit.....     | 11  |

|   |    |
|---|----|
| 2.2.4.6. Folliküler Kolesistit .....                  | 11 |
| 2.2.4.7. Eozinofilik Kolesistit .....                 | 11 |
| 2.2.4.8. Ksantogranümatöz Kolesistit .....            | 12 |
| 2.2.5. Neoplastik Olmayan Epitel Değişiklikleri ..... | 12 |
| 2.2.5.1. Hiperplazi .....                             | 12 |
| 2.2.5.2. Metaplazi .....                              | 13 |
| 2.2.5.3. Pilorik Metaplazi .....                      | 13 |
| 2.2.5.4. İntestinal Metaplazi .....                   | 13 |
| 2.2.5.5. Endokrin Hücreler.....                       | 14 |
| 2.2.5.6. Skuamöz Metaplazi.....                       | 14 |
| 2.2.5.7. Pankreatik Asiner Hücreler .....             | 14 |
| 2.2.6. Neoplastik Olmayan Lezyonlar .....             | 14 |
| 2.2.6.1. Kolesterol Polipleri .....                   | 14 |
| 2.2.6.2. Lenfoid Polipler .....                       | 14 |
| 2.2.6.3. Granülasyon Doku Polipleri .....             | 14 |
| 2.2.6.4. Hiperplastik Değişiklikler .....             | 16 |
| 2.2.6.5. Hamartamatöz Polipler .....                  | 16 |
| 2.2.6.6. Heterotipi .....                             | 16 |
| 2.2.6.7. Kistler .....                                | 16 |
| 2.3. Benign Epitelyal Tümörler .....                  | 18 |
| 2.3.1. Adenomlar .....                                | 18 |
| 2.3.1.1. Pilorik Gland Tip Tubular Adenom .....       | 18 |
| 2.3.1.2. İntestinal Tip Tubuler Adenom .....          | 19 |
| 2.3.1.3. İntestinal Tip Papiller Adenom .....         | 19 |
| 2.3.1.4. Bilier Tip Papiller Adenom .....             | 20 |
| 2.3.1.5. Tubulo-Papiller Adenom .....                 | 20 |
| 2.3.2. Biliyer Kistadenom .....                       | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.3. Papillomatozis .....                          | 20 |
| 2.3.4. İntraepitelyal Neoplazi .....                 | 21 |
| 2.3.4.1. Makroskopik Özellikler .....                | 21 |
| 2.3.4.2. Mikroskopik Özellikler .....                | 21 |
| 2.3.4.3. Ayırıcı Tanı .....                          | 22 |
| 2.3.5. Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi ..... | 22 |
| 2.4. Malign Epitelyal Tümörler .....                 | 23 |
| 2.4.1. Safra Kesesi Karsinomları .....               | 23 |
| 2.4.1.1. Tanımlama .....                             | 23 |
| 2.4.1.2. Yaş ve Cinsiyet. ....                       | 23 |
| 2.4.1.3. Etyoloji .....                              | 23 |
| 2.4.1.3.1. Safra Taşları .....                       | 23 |
| 2.4.1.3.2. Anormal Koledokopankreatik Birleşim ..... | 24 |
| 2.4.1.3.3. Porselen Safra Kesesi .....               | 24 |
| 2.4.1.3.4. Genetik Yatkınlık .....                   | 24 |
| 2.4.1.3.5. Ekstrahepatik Safra Yolları .....         | 24 |
| 2.4.1.4. Klinik Özellikler .....                     | 25 |
| 2.4.1.5. Makroskopi .....                            | 25 |
| 2.4.2. Adenokarsinom .....                           | 26 |
| 2.4.2.1. Papiller Adenokarsinom .....                | 26 |
| 2.4.2.2. İntestinal Tip Adenokarsinom .....          | 27 |
| 2.4.2.3. Müsinöz Adenokarsinom .....                 | 27 |
| 2.4.2.4. Kistadenokarsinom .....                     | 27 |
| 2.4.2.5. Berrak Hücreli Adenokarsinom .....          | 27 |
| 2.4.2.6. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom .....          | 28 |
| 2.4.2.7. Derecelendirme .....                        | 28 |
| 2.4.3. Diğer İnvaziv Karsinomlar .....               | 28 |

|   |    |
|---|----|
| 2.4.3.1. Adenoskuamöz Karsinom .....            | 28 |
| 2.4.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom .....         | 28 |
| 2.4.3.3. Andiferansiye Karsinom .....           | 29 |
| 2.4.3.3.1. İğsi Ve Dev Hücreli Tip .....        | 29 |
| 2.4.3.3.2. Osteoklast Benzeri Dev Hücreli ..... | 29 |
| 2.4.3.3.3. Küçük Hücreli Tip .....              | 29 |
| 2.4.3.3.4. Nodüler Veya Lobüler Tip .....       | 29 |
| 2.4.4. Klinik Gidiş Ve Tedavi .....             | 30 |
| III. GEREÇ VE YÖNTEM .....                      | 33 |
| 3.1. Olgu Seçimi .....                          | 33 |
| 3.2. Değerlendirme .....                        | 33 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz .....                 | 33 |
| IV. BULGULAR .....                              | 34 |
| V. TARTIŞMA .....                               | 53 |
| VI. SONUÇLAR .....                              | 62 |
| VII. ÖZET .....                                 | 63 |
| VIII. SUMMARY .....                             | 66 |
| IX. KAYNAKLAR .....                             | 69 |

## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Tablo-I : Safra taşlarının özellikleri .....   | 6  |
| Tablo-II: Safra kesesinde neoplastik olmayan epitelyal değişiklikler .....   | 15 |
| Tablo-III : Neoplastik olmayan safra kesesi polipleri .....  | 17 |
| Tablo-IV: Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları tümörlerinin WHO histolojik<br>klasifikasyonu .....  | 31 |
| Tablo-V : Safra kesesi tümörleri TNM klasifikasyonu .....  | 32 |
| Tablo-VI: Tüm kolesistektomilerin klinikopatolojik özellikleri ile cinsiyet ilişkisi<br>.....  | 36 |
| Tablo-VII: Karsinom dışı olgularda safra taşı ve tiplerinin epitel dejenerasyonu,<br>kolesterolozis, kese duvar kalınlığı ve kolesistit tipleri ile ilişkisi ..... | 38 |
| Tablo VIII: Karsinom dışı olgularda safra taşı ve tiplerinin atrofi, hiperplazi,<br>metaplazi, polip, displazi, adenom ve karsinoma in situ ile ilişkisi.....      | 39 |
| Tablo-IX: Karsinom dışı safra kesesi olgularının diğer histopatolojik değişiklikler<br>ile ilişkisi .....  | 42 |
| Tablo-X: Karsinom dışı olgularda kolesterolozis, polip ve metaplazinin cinsiyet,<br>safra taşı, kolesistit, hiperplazi ve displazi ile ilişkisi .....              | 48 |
| Tablo-XI: Karsinom olgularımızın özellikleri .....   | 50 |
| Tablo-XII: Karsinomların metaplazi, displazi, karsinoma in situ, taş varlığı ve<br>taş tipi ile ilişkisi .....   | 50 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil I: Tüm kolesistektomi olgularının yaş grubu ve cinsiyet dağılımı ..... | 34 |
| Şekil II: Karsinomlarda yaş grubu ve cinsiyet dağılımı .....                 | 49 |

# I. GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesinin benign ve malign hastalıklarının insidansı coğrafi ve toplumsal farklılıklar göstermektedir. Safra taşları dünya nüfusunun %10-20'sinde izlenmekte olup yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda herhangi bir yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Safra taşı hastalığının cerrahi müdahale gerektiren en sık medikal problemlerden biri olduğu ve ABD'de her yıl yaklaşık 700.000 kolesistektomi operasyonu yapıldığı bildirilmektedir. Safra taşları Kuzey ve Güney Amerika'daki Hintli nüfuslarda epidemik oranlara uzanmaktayken Alt Saharan Afrika ve Asya'da oran oldukça düşüktür. Türkiye'de bu konuda çok az çalışma vardır. Ultrasonografi ile yapılan bir taramada ülkemizde normal popülasyonda safra kesesi taşı prevalansı % 5.25, Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı sıklığı % 7.79 olarak bulunmuştur.

Safra taşı en sık görülen beşinci gastrointestinal karsinom olan safra kesesi karsinomlarının %65-90'ında bulunmaktadır. Safra kesesi karsinomlarının dünyada en sık yerli Amerikan, Güney Amerika, Polonya ve Kuzey Hindistan halklarında görüldüğü bildirilmektedir. Başka bir araştırmada dünya çapında en yüksek kese kanseri insidansı Hindistan, Pakistan ve Ekvator olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde de kolesistektomi operasyonları çok sık yapılmaktadır. Biz çalışmamızda hastanemizde Ocak 2000- Mart 2008 yılları arasında yapılan tüm kolesistektomi materyallerini histopatolojik olarak yeniden değerlendirip literatür eşliğinde tartışarak bölgesel profilimizi oluşturmayı amaçladık.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Safra Kesesi

#### 2.1.1. Anatomi

Safra kesesi, karaciğerin sağ hepatik lobunun visseral yüzeyinde yerleşmiş armut şeklinde bir kesedir (1-4). Alt yüzeyi pilor, duodenum ve kolonun hepatik fleksurasına komşudur (3). Erişkinlerde ortalama uzunluğu 10 cm, genişliği 3-4 cm ve duvar kalınlığı 1-2 mm ölçülerindedir (1-4). Kapasitesi genellikle 40-70 ml'dir ancak 100 ml'ye çıkabilir. Serbest yüzeyi periton ile örtülü, hepatik yüzeyi genellikle karaciğer parankimine yapışıktır (3).

Safra kesesi fundus, gövde ve boyun olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. Gövdenin boyun ile birleştiği yer infundibulum olarak adlandırılır. Bu bölgede bazen Hartmann poşu denilen küçük bir bükülme izlenir (1-4).

#### 2.1.2. Histoloji

Safra kesesi duvarı; mukoza (yüzey epiteli ve lamina propria), düz kas, perimuscular subserozal konnektif doku (subseroza veya adventisya da denir) ve sadece serbest yüzeyde olmak üzere serozadan oluşur. Muskularis mukoza ve submukoza bulunmaz (1-4).

Mukoza, arada küçük apikal vakuoller içeren bol soluk eozinofilik apikal sitoplazmalı ve bazal yerleşimli nükleusları olan nükleolusları seçilemeyen tek katlı yüksek kolumnar epitelle örtülü değişen büyüklükte kıvrım ve katlantılardan oluşur. Bazal hücreler oval şekillidir, bazal membran üzerinde paralel dizilmişlerdir ve kolay fark edilmezler (1-4). Safra kesesinde gerçek anlamda glandlar sadece boyun bölgesinde bulunur. Bunlar tubuloalveoler müköz glandlardır. Bu bezler kronik kolesistit ve kolelitiaziste sık görülen pilorik



metaplaziye benzemekle birlikte histokimyasal ve yapısal olarak farklıdır. Lamina propria yüzey epiteli ve kas arasındadır. Lamina propriada gevşek konnektif doku, az sayıda lenfosit, plazma hücresi (IgA içeren), makrofaj, kan damarları, lenfatikler ve sinir lifleri bulunur. Nötrofil ve eosinofil normalde bulunmaz (3,4).

Kas tabakası gevşek rastgele düzenlenmiş düz kas lifleri içerir (3,4). Perimuskuler konnektif doku değişken miktarda fibroelastik ve adipöz doku, sinir, kan damarı, ganglia ve paraganglia içerir. Mukozal invaginasyonlar Aschoff Rokitansky sinusleri diye bilinir. Luschka kanalları, özellikle karaciğere yapışık perimuskuler konnektif dokuda bulunabilen karaciğerin embriyonik kalıntılarından gelişmiş 1-2 mm'den büyük olabilen küboidal tip biliyer epitelle döşeli, intrahepatik safra kanallarına benzeyen fibröz bir halkayla çevrili küçük tubuler safra kanallarıdır (3).

## **2.2. Safra Kesesi Hastalıkları**

Safra kesesi hastalıkları genellikle safra taşının eşlik ettiği kronik kolesistitler olarak görülmektedir. Bununla birlikte akut kolesistitler acil kolesistektomilerin en sık nedenleri olarak izlenmektedir. Neoplastik olmayan durumlar sık görülmez ancak bunları neoplastik değişikliklerden ayırt etmek önemlidir (3,4).

### **2.2.1. Kolelitiazis**

Safra taşları safra kesesi hastalıklarının en sık nedenidir ve sık görülür. Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonun %10-20'sini etkilemektedir (3,4). Türkiye'de safra kesesi taşı sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada Beyler ve arkadaşları kolelitiazis sıklığını % 5.25 bulmuşlardır (5), başka bir çalışmada Özütemiz ve arkadaşları Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı sıklığını % 7.79

bulmuşlardır (6). Safra taşlarını kolesterol ve pigment taşları adı altında iki ana gruba ayırmak mümkündür. Kolesterol taşları sık görülür (%75-80). Kolesterol taşları saf kolesterol ve mikst kolesterol taşları adı altında iki alt grupta incelenebilir. Pigment taşları ise daha az görülmektedir (%15-25). Pigment taşları da kendi arasında kahverengi ve siyah pigment taşları olarak iki alt gruba ayrılabilir (3).

Batı toplumlarında taşların %80'i kolesterol taşlarıdır ve kolesterol monohidrat kristalleri içerir. Geriye kalanlar öncelikle bilirubin kalsiyum tuzları içerirler ve pigment taşları olarak isimlendirilir (1,2). Safra taşları kadınlarda baskındır, insidansı yaş ile ve biliyer kolesterol sekresyonundaki artış ile artar. Kolelitiazis çocuklarda oldukça nadirdir (3).

Kolelitiazis patogenezi insan temelli çalışmalar ve deneysel hayvan modellerinde safra süpersatürasyonu, nükleasyon ve kolesterol monohidrat kristallerinin presipitasyonu ile başlayarak agregatların taş yönünde ilerlediği hipotezine dayanır (4). Kolesterol taşı oluşumu için kolesterol ile süpersatüre safra, azalmış safra asit sentezi veya her ikisinde olmalıdır. Safra kesesi hipomotilitesi ve müsin hipersekresyonu taşlar içinde kolesterol monohidrat kristallerinin kümelenmesi ve çökmesini kolaylaştırır (3).

Kolesterolün hepatik ekskresyonuna neden olan gebelik, oral kontraseptifler, antikolesterol ilaçlar (klofibrat), obesite, hızlı kilo kaybı, hipertrigliseridemi ve total parenteral beslenme, safra kesesi stazına neden olan nörojenik, hormonal veya mekanik obstrüksiyon kolesterol taş teşekkülünü artırır (3). Pigment taşları parazitik infeksiyonlar nedeniyle özellikle Asya'da sık görülür. Kolesterol içeriği %25-30 arasındadır. Çözünmeyen kalsiyum tuzları, safradaki ankonjuge bilirubin

artışı ana nedenlerdendir. Safradaki ankonjuge bilirubin artışına neden olan hemolitik sendrom, şiddetli ileal disfonksiyon veya bypass gibi durumlar biliyer trakttaki bakteriyel ve parazitik infestasyonlarla birlikte pigment taşı oluşumunu başlatır (3). Safra taşlarının fiziksel ve makroskopik özellikleri Tablo1’de özetlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda safra taşlarının yılda yaklaşık 1-2 mm büyüdüğü ve büyüme zamanının ilk 2-3 yıllık periyoda en hızlı olduğu yönündedir (3). Genellikle sessiz kliniğe sahip olan safra taşları sağ üst kadranda ağrısı ve yağlı yiyeceklere intolerans gibi klasik klinik bulgular verebilir (3). Hastaların %70-80’i hayat boyu asemptomatik kalabilir (1). İki mm üzerindeki taşlar ultrasonografi ile tanınabilir. Semptomatik hastalarda tedavi kolesistektomidir (3).

Safra taşı hastalığı komplikasyon olarak kolesistit, hidrops, mukosel gibi durumlara neden olabilir. Ayrıca duodenum veya kolon ile internal fistüle neden olarak ileusa, koledokolitiazis neticesinde obstrüktif sarılık ve pankreatit gibi durumlara neden olabilmektedir. Safra kesesi karsinomu ile kolelitiazis arasında sınırlı bir epidemiyolojik paralellik olmasına rağmen patogenetik ilişki belirsizliğini korumaktadır (3).

### **2.2.2. Kolesterolozis**

Kolesterolozis kolesistektomi spesmenlerinin %20’sinde görülür. Tipik mikroskopik görüntü yüzeyel lamina propriaya yayılan ve dolduran lipid yüklü makrofajların varlığıdır. Bunlar mukozada mikrovillöz çıkıntılara neden olabilir. Bazen lipid yüklü makrofajlar kese duvarının derinlerinde de izlenebilir. İnflamasyon tipik olarak yoktur eğer varsa genellikle hafiftir. Kolesterolozis

Tablo-I: Safra taşlarının özellikleri\*

|                                    | Safra taşı tipleri  |   |  |  |
|------------------------------------|---|---|--|--|
|                                    | Kolesterol (%75-85)   |   | Pigment (%15-25)   |  |
|                                    | Saf   | Mikst   | Siyah  | Kahverengi   |
| Sıklık                             | %10   | %70-80  | %10-25   | %15-25<br>Nadir (ABD)<br>(Japonya)                             |
| Kadın/erkek                        | 2-3:1   | 2-3:1   | 1.25:1   | 1.25:1   |
| Yaşla birlikte artış               | Evet  | Evet  | Evet   | Evet   |
| İnfekte safra                      | %10-100   | %10-100   | Nadir  | ≈ %100   |
| Radyodansite                       | Lusent  | %20   | %50  | Lusent   |
| Yaklaşık sayı                      | Tek   | Multipl   | Multipl  | Multipl  |
| Yaklaşık boyut (cm)                | Sıklıkla 2-4  | 0.2-0.3   | 0.2-0.5  | 0.2-0.5  |
| Renk                               | Beyaz-sarı  | Değişken  | Parlak siyah/<br>kahverengi                                    | Soluk<br>kahverengi  |
| Şekil                              | Yuvarlak-oval   | Fasetli ve yuvarlak   | Düzensiz   | Düzensiz   |
| Kesit yüzeyi                       | Kristalize  | Kristalize  | Kristalize/ amorf  | Lamine   |
| Major komponent                    | Kolesterol<br>(≥%90)  | Kolesterol(%60-89),<br>kalsiyum, inorganik<br>kalsiyum tuzları,<br>müsin glikoprotein | Kalsiyum, inorganik<br>kalsiyum tuzları,<br>müsin glikoprotein | Kalsiyum,<br>kalsiyum<br>tuzları FFA,<br>müsin<br>glikoprotein |
| Olağan safra kesesi<br>histolojisi | Kolesterolozis  | Kolesistit  | Normal   | Kolesistit   |
| Birlikte olduğu<br>durumlar        | Obesite, hızlı kilo kaybı, DM, ileal<br>hastalıklar, çoğul gebelik, etnik<br>predispozisyon, TPN, çeşitli ilaçlar |   | İleri yaş, Kronik<br>hemoliz, siroz,<br>sklerozan kolanjit     | Enfekte safra  |

\* Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, 2004,

sıklıkla multipar kadınlar olmak üzere erişkinlerde görülür. Koroner arter hastalığı ve serum kolesterol değerleri ile ilişkisi yoktur. Kolesterolozis bulunan kolesistektomi materyallerinin %50'sinde safra taşları (kolesterol taşları) bulunur (1). Kolesterolozis genellikle safra kesesinde sınırlıdır ve sistik kanal intaktır (3). Kolesterolozis diffüz veya yama şeklinde olabilirken bazı vakalarda polipoid (kolesterol polibi) şekilde olabilir ( 3,4). Daha diffüz vakalarda bu polipoid yapılar makroskopik olarak mukozada belirgin ve yaygın sarı renkli kabartı, çizgilenme şeklinde izlenir ki bu görüntüye “çilek safra kesesi” adı verilir (1,3,4).

### **2.2.3. Akut Kolesistit**

#### **2.2.3.1. Tanımlama**

Safra kesesinin ani hasarı nedeniyle karakterize klinik bir antite olarak tanımlanır. Sağ üst kadran ağrısı, bulantı, kusma ve ateş ana semptomlarıdır. Büyük çoğunluğu (%90-95) safra taşları ile ilişkilidir (3).

#### **2.2.3.2. Klinik Bulgular**

#### **2.2.3.3. Akut Taşlı Kolesistit**

Akut kolesistitlerin yaklaşık %95'ini oluşturur. Safra taşlarının primer komplikasyonudur ve acil kolesistektomilerin en sık nedenidir. 6. ve 7. dekatlarda siktir ve hafifçe kadınlarda predominanttır. Taşlar genellikle sistik kanalda veya kese boynunda obstrüksiyona neden olarak safra akımına engel olur ve mukozada kimyasal veya iskemik hasar gelişir (1-4). Mukozadaki fosfolipazların aktive olması ve safra lesitininin mukoza için toksik olan lizolesitine dönüşmesi normalde koruyucu olan glikoprotein mukus tabakasının kaybı, mukoza epitelinin safra tuzları ile karşılaşmasına neden olur (1-3). Kesenin distansiyonu ve motilite dengesizliği venöz akım obstrüksiyonuna neden olur. Vakaların %50'sinde bakteriyel enfeksiyon sekonder fenomen olarak ortaya çıkar. Enfeksiyöz ajanlar

aeroblar (E, coli, Enterobacter, Enterococcus, Klebsiella) veya anaeroblar (Clostridium, Peptostreptococcus, Bacteroides) olabilmektedir (3).

#### **2.2.3.4. Akut Taşsız Kolesistit**

Akut kolesistitlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Geç erişkinlikte görülse de çocukluk çağı akut kolesistitlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Akut kolesistitin karakteristik bulguları görülmeyebilir. Etiyolojisi tam bilinmez ancak tipik olarak major travma, yanıklar, multisistem organ yetmezliği, major cerrahi girişim, kanser, diyabet ve vaskülit gibi şiddetli güçsüzlük durumlarında görülür. Sistemik enfeksiyonları takip edebilir, bazı vakalar postpartum dönemle ilişkili olabilir. Kimyasal hasar; kemik iliği transplantasyonu, hepatik arteriyel kemoterapi ve uzun süren hiperalimentasyon ile ilişkili olabilir. Yüksek ateş ve hiperamilazemi görülür. Altta yatan durum diğer bulguları maskeleyebilir. Sinsi gidişlidir (3).

#### **2.2.3.5. Patolojik Bulgular**

Akut taşlı ve taşsız kolesistitlerin patolojik özellikleri benzerdir. Kese gergin ve ödematözdür. Seroza diskolore, hemorajik ve eksüdatif özelliktedir. Subserozal damarlar belirgindir. Kese duvarı ödem ve hemoraji nedeniyle kalınlaşmıştır (2 cm üzeri). Mukozal ülserasyonlar sıktır ve geniş olabilir. Lümen ampiyeme benzer şekilde safra, hemorjik mayii ve bulanık bir sıvı karışımı ile doludur ancak bu sıvı irin değildir. Bu gerçekte kalsiyum karbonat ve kolesterol karışımı yoğun bir sıvıdır. Akut kolesistitte akut inflamatuvar hücrelerin bulunması zorunlu değildir. Komplike olmamış akut kolesistitin temel bulguları ödem, konjesyon, hemoraji ve fibrin birikimidir. Mukozal ülser veya nekroz görülebilir. Küçük venlerde fibrin trombüs izlenebilir. Patologlar tarafından kroniklik bulgusu olarak nitelendirilen yaygın fibroblastik proliferasyon gerçekte akut kolesistit sendromunun bir

bulgusudur. Fibroblastik proliferasyon beş günde başlar ve on günde pik yapar. Bu durumda lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, pigment yüklü makrofajlar da görülür (3).

#### **2.2.3.6. Komplikasyonlar**

Tedavi edilmeyen akut kolesistit vakaları perforasyona uğrayabilir. Perforasyon komşu organlara fistül oluşumuna neden olabilir. Görülen bir perforasyon olmaksızın safra sızmasıyla safra peritoniti gelişebilir. Akut kolesistit fokal veya diffüz mural infarktüsle sonuçlanabilir ki buna gangrenöz kolesistit denir. Bakteriye invazyon taşlı kolesistitlerde sekonder olarak ortaya çıkabilir (3). Diğer taraftan taşsız kolesistitlerde özellikle diyabetli hastalarda gaz üreten bakteriler (C.perfringens) mural gazlı gangren yaparlar. Bu durum akut gazlı kolesistit veya amfizematöz kolesistit diye adlandırılır (3,4).

Ampiyem sistik kanalı tıkanmış irin dolu bir kese şeklinde akut kolesistitin şiddetli bir formudur. Mukozada geniş ülserasyonlar ve bol nötrofil bulunur. Mortalite %15-25 arasında olup yüksektir. (3,4)

#### **2.2.3.7. Klinik Gidiş Ve Tedavi**

Tedavisi kolesistektomidir. Tedavi edilmezse %10 perforasyon ve %1 peritonit riski vardır. Taşlı kolesistitin %1, taşsız kolesistin %40' a ulaşabilen (alta yatan duruma göre) mortalitesi vardır (1-4).

#### **2.2.4. Kronik Kolesistit**

##### **2.2.4.1. Epidemiyoloji, Klinik Özellikler Ve Patogenez**

Kronik kolesistit safra kesesinin en sık karşılaşılan hastalığıdır ve kolesistektomilerin ezici çoğunluğu kronik kolesistitler için yapılır (1-3).

Vakaların %90'ından fazlası kolelitiyazis ile ilişkilidir (2,3). Tekrarlayan akut kolesistit ataklarının sekeli olarak meydana gelebileceği gibi çoğunlukla herhangi bir akut kolesistit hikayesi olmadan da gelişir (1-3).

#### **2.2.4.2. Makroskopik Bulgular**

Patolojik bulgular hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak çok değişkendir. Vakaların %90'ından fazlasında taş bulunur. Kese duvarı kalınlaşmıştır ya da normal görülebilir. Şiddetli vakalarda duvarda fibröz kalınlaşma, komşu organlara yapışıklıkla ilişkili serozal skar izlenen bulgulardır (3). Kolesistektomilerin %1'inden azında kas ve lamina propria da diffüz distrofik kalsifikasyon görülür. Porselen kese diye bilinen bu durumun safra kesesi karsinomuyla ilişkisinin yüksek olduğu gözlenmiştir (1-4).

#### **2.2.4.3. Mikroskopik Bulgular**

Kronik inflamasyonun derecesi değişkendir ve baskın olarak T lenfositler, az sayıda plazma hücresi , histiyosit ve bazen eozinofillerden oluşan kompozisyon görülür (1-4). Bununla beraber çoğu vakada inflamasyon çok azdır ve normal kese ile minimal kronik kolesistit arasındaki ayırım subjektiftir. Kronik kolesistit olmadan da kolelitiyazisin semptomatik olabileceği unutulmamalıdır (3).

Nötrofillerin varlığında tabloya kronik aktif kolesistit denir ve bu durumda obstrüksiyon akla gelmelidir. Değişken fibrosis görülür. Küçük damarların lümeninde obliteratif değişiklikler ve nöral hiperplazi (travmatik nöroma benzeri bir patern içinde) görülebilir. Perimuskuler dokuda elastotik değişiklikler olabilir. Epitel normal, atrofik, fokal ülser, metaplastik veya rejenere olabilir. Metaplastik değişiklikler sıktır ve çoğu zaman kronik kolesistitin kanıtıdır (3). Rokitansky-Aschoff sinusleri diye bilinen divertiküler değişiklikler çok sık görülür ve şiddetli



vakalarda belirgindir. Bunlar tam bir muskuler tabakası olmayan derin mukozal invajinasyonların oluşturduğu pseudodivertiküllerdir ve kese duvarında lümenlerinde taş ve safra içerebilen düzensiz şekilli tubuler yapılar halinde bulunurlar (1-4). Kronik kolesistitte bunlar reaktif epitelyal atipi gösterebilirler ve invaziv karsinom ile karıştırılabilirler (3,4).

#### **2.2.4.4. Kronik Kolesistit Varyantları**

#### **2.2.4.5. AIDS İle İlişkili Kolesistit**

AIDS’li hastalarda taşsız kolesistit ile sık karşılaşılır. Bunların yarısından fazlası idiyopatik iken geri kalanlarda Kriptosporidyum ve CMV gibi spesifik ajanlar açığa çıkartılabilir (3).

#### **2.2.4.6. Folliküler Kolesistit**

Kolesistektomilerin yaklaşık %0,1’inden azında pseudolenfoma paterni oluşturan lamina propria dağılmış çok sayıda belirgin lenfoid folliküller bulunabilir (3). Bu lenfoid folliküller tüm safra kesesi tabakalarında yaygın olarak bulunur (4). Bu durum folliküler kolesistit diye adlandırılır ve ilk olarak tifoid ateşte tanımlanmasına rağmen bugün bu durumun gram negatif infeksiyonlarda ve sklerozan kolanjitte görüldüğü bilinmektedir. Folliküler kolesistit safra taşları ile birlikte olabilir veya olmayabilir (3).

#### **2.2.4.7. Eozinofilik Kolesistit**

Rezeke edilen keselerin %20’si eozinofillere sahiptir ve belirgin eozinofiller içeren polimorfik infiltrat akut kolesistitlerin sık bulgusudur (3). Eozinofilik kolesistit tanımı için safra kesesinde eğer varsa diğer inflamatuvar hücrelerin çok az olduğu ve eozinofillerin yığınlar halinde massif infiltrasyon gösterdiği bir tablo sözkonusu olmalıdır (3,4). İnfiltrasyon mukozada sınırlı olabileceği gibi

transmural da görülebilir. Eozinofilik kolesistit kolesistektomilerin %5-10'undan daha azında görülmektedir. Astım ve hipereozinofilik sendrom gibi atopik hastalıkları içeren periferik eozinofili sendromları eozinofilik kolesistitle birlikte olabilir (3).

#### **2.2.4.8. Ksantogranümatöz Kolesistit**

Ksantogranulomatöz kolesistitte köpüksü makrofajların belirgin proliferasyonu vardır ve sıklıkla kolelitiazis bulunur (3,4). Safra kesesi mukozasının ülserasyonu veya Aschoff-Rokitansky sinüslerinin rüptürü nedeniyle safra kesesinin ekstrevasyonunun olayı tetiklediği öne sürülür. Safra kesesinde plak benzeri durumdan radyolojik olarak görülebilen nodül hatta polip şeklinde pseudotümöral yapılara kadar büyük oluşumlar izlenebilir (3).

Bunlar makroskopik olarak iyi tanımlanan sarı renkli oluşumlardır ve içeriğinde kolesterola ilave olarak safra , seroid ve az sıklıkla demir içeren köpüksü makrofajlar , diğer inflamatuvar hücreler ve kolesterol kristalleri içeren Touton tipi dev hücreler bulunur (3,4). Organizasyon evresinde fibroblastik proliferasyon belirgindir (3).

#### **2.2.5. Neoplastik Olmayan Epitelyal Değişiklikler**

##### **2.2.5.1. Hiperplazi**

Hiperplazide normal safra kesesine göre daha belirgin uzantılar beklenirken epitel rölatif olarak normal görünümündedir. Mukozal uzantılardaki kalabalıklaşma öngörüldüğü kadar az değildir ve kolesterolozis ve safra taşlarının tetiklediği hasara karşı reaksiyon olarak görülebilir. Sekonder papiller hiperplazi müsinden zengin hücrelere sahiptir ve primer sklerozan kolanjit ile birlikte görülebilir. Primer papiller hiperplazi oldukça nadir bir fenomendir ve normalden daha uzun ve birbirlerine bitişik villöz yapıda ancak nodüler yapı oluşturmayan uzantılar ve

kalınlaşmış safra kesesi mukozası olarak tanımlanır. Epitel normal görülür ve paneth, endokrin veya metaplastik goblet hücreleri görülmez (3,4)

Bazen hiperplaziyi adenom veya displaziden ayırt etmek zordur. Eğer epitelyal elemanlar kompleks yapıda, belirgin papiller yapılar yapmış veya sırt sırta vermiş glandlarla polipoid striktüre sahipse neoplastik gibi sınıflanmalıdır. Bununla birlikte neoplaziyi hiperplazi veya metaplazinin nodüler örneklerinden ayırt etmek için bazı yazarlar pratik olarak kullandıkları 0,5 cm'lik bir limit koymuşlardır (3,4).

#### **2.2.5.2. Metaplazi**

Metaplastik değişiklikler sıklıkla artmış yaş ve safra taşları ile ilişkili olup genellikle gastrik veya intestinal tip metaplazi şeklindedir. Ancak nadiren diğerleri de görülebilir (pankreatik asiner ve skuamöz tip vb. metaplaziler). Bu değişiklikler safra kesesinin herhangi bir yerinde görülebilir (3,4).

#### **2.2.5.3. Pilorik Metaplazi**

Pseudopilorik, antral veya müköz gland metaplazileride denir. En sık görülendir ve kolesistektomilerin % 75'inden fazlasında bulunur. Bu glandlar gerçekten gastrik pilorik glandlara benzerler ve safra kesesi boynunda bulunan müköz glandlardan yapısal ve histokimyasal olarak farklıdır (3).

#### **2.2.5.4. İntestinal Metaplazi**

Goblet hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Sıklıkla geri planda intestinal tip absorbtif epitel hücreleri bulunur. Kolesistektomi spesmenlerinde bu tipte sık görülür. Midedeki gibi intestinal metaplazinin karsinom ile ilişkisi olduğuna inanılır ancak bu ilişki çok güçlü değildir (3,4).

#### **2.2.5.5. Endokrin Hücreler**

Kolesistektomilerin % 15'inde görülür. Çoğu serotonin içerir (3,4).

#### **2.2.5.6. Skuamöz Metaplazi**

Safra kesesinde çok nadirdir. Porselen safra kesesinde ve kesedeki skuamöz hücreli karsinomun komşuluğunda görülür (3,4).

#### **2.2.5.7. Pankreatik Asiner Hücreler**

Safra kesesinde metaplaziden ziyade heterotipi olduğuna inanılır (3,4). Neoplastik olmayan epitelyal değişiklikler Tablo-II'de özetlenmiştir.

### **2.2.6. Neoplastik Olmayan Tümör Benzeri Lezyonlar**

#### **2.2.6.1. Kolesterol Polipleri**

Safra kesesinin neoplastik olmayan poliplerinin %50 sinden fazlasıdır. En sık görülendir. 40-50 yaşları arasındaki kadınlarda baskındır. Kolesterolozisin polipoid versiyonudur (3,4).

#### **2.2.6.2. Lenfoid Polipler**

Lenfoid folliküller içeren epitelle çevrili sesil veya pedinküllü lezyonlardır. Tek veya multipldir ve tipik olarak kronik kolesistitte ortaya çıkarlar (3,4). Bir kısmı S. typhi ile ilişkilidir (3,4).

#### **2.2.6.3. Granülasyon Doku Polipleri**

Kesenin inflamasyonu fibroinflamatuvar değişiklikler ile polip yapıları oluşturabilir. Granülasyon dokusu polibi kronik inflame granülasyon dokusundan oluşur. Oysa fibröz polipler az sayıda dağılmış inflamatuvar hücrelerin bulunduğu

Tablo-II: Safra kesesinde neoplastik olmayan epitelyal değişiklikler\*

| Sınıflama  | Tanısal özellikler  | Sıklığı |
|--|---|---------|
| <b>HİPERPLAZİ</b>  |   |         |
| Primer papiller hiperplazi   | Birbirleriyle bağlantılı uzun papiller mukozal foldlar; tek katlı bland kolumnar epitel   | <%1     |
| Sekonder hiperplazi, reaktif   | Belirgin mukozal foldlar;pseudostratifikasyon içeren hücrese kalabalıklaşma   | % 60    |
| Sekonder hiperplazi,allta yatan konjenital bir bozukluğu olan (AAPBD/Metakromatik lökodistrofi) Pseudohiperplastik yapısal değişiklikler | Papiller mukozal foldlar; kompleks yapı neoplastik değişikliklerle birlikte olabilir  | <0.01   |
| Adenomyomatöz hiperplazi   | İnvajine mukozal foldlar ; tek katlı bland kolumnar epitel  | %10     |
| Spongioid hiperplazi   | İnce yapışık mukozal foldlar; tanjansiyel kesilmiş  | %10     |
| <b>METAPLAZİ</b>   |   |         |
| Gastrik yüzey  | Yüzey epiteliyle yer değiştirmiş, belli belirsiz nötral sitoplazmik müsinini bulunan bazalde yerleşik nükleuslu yüksek kolumnar hücreler            | %25     |
| İntestinal   | Goblet hücreleri, nöroendokrin hücreler, müsin içeren kolumnar hücreler,nadir paneth hücreleri ,firçamsı kenarlı müsin içermeyen absorbtif hücreler | %25     |
| Skuamoz  | Tipik skuamöz mukoza  | <%0.1   |
| Diğer hücre tipleri  | Değişken  | <%0.01  |

\* Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Lippincott Williams& Wilkins Philadelphia, 2004,

ödemli ya da fibröz stroma içeren iyileşme evresinde görülür. Bu fibröz polipler fibroadenomatoid görünüm kazanabilir ve radyolojik olarak saptanabilirler (3,4).

#### **2.2.6.4. Hiperplastik Değişiklikler**

Hiperplastik değişiklikler mukozaya tüysü veya granüler görünüm kazandırır ancak polip formasyonu nadirdir. Metaplastik glandlar, özellikle pilorik olanlar sıklıkla kolesistite eşlik ederler hatta lümeneye doğru kısmen çıkıntı yapabilen sesil nodüllere neden olabilirler. Benzer şekilde normalde boyun bölgesinde bulunan müköz bezler belirginleşerek sesil müköz gland poliplerine neden olabilir. Bu glandüler proliferasyonlar kompleks yapıdadırlar ve makroskopik olarak görülebilirler ve adenom gibi kabul edilirler (3,4).

#### **2.2.6.5. Hamartamatöz Polipler**

Hamartamatöz polipler Cowden hastalığı ve Peutz-Jeghers Sendromlu hastaların safra keselerinde bulunmuş disorganize ve fokal kistik epitelyal elemanlardan oluşan polipoid lezyonlardır (3).

#### **2.2.6.6. Heterotipi**

Nodül veya polip gibi görülebilirler. 2 cm'ye kadar büyüklükte olabilirler. Gastrik heterotipiler genç erişkinler ve çocuklarda kolesistit benzeri klinik bulgulara neden olabilir, hatta ülserle birlikte olabilirler (3,4).

#### **2.2.6.7. Kistler**

Aschoff-Rokitansky sinüsleri safra kesesi duvarında bazen küçük kistlere veya süzgeç gibi kistik trabekülasyonlara neden olur. Luschka kanalları küçük genellikle mikroskopik kistlerdir (3). Neoplastik olmayan safra kesesi polipleri Tablo-III'de özetlenmiştir.

Tablo-III: Neoplastik olmayan safra kesesi polipleri\*

| Tip  | Makroskopi  | Mikroskopi  | Yaklaşık sıklığı |
|--|---|---|------------------|
| Kolesterol   | Çoğu<5mm, nadiren15mm, yumuşak, multipl                       | Lipid yüklü makrofajlarla dolu mukozal projeksiyonlar   | % 60             |
| Hiperplastik metaplastik (boyun müköz gland poliplerini içeren ) | <5 mm, genellikle sesil ve multipl                            | En sık pilorik glandların nodüler (lobüler) proliferasyonu; fokal papiller hiperplazi                                 | %15              |
| Adenomyom  | Bir kaç cm.; kistik trabeküle muskuler tabaka;                | Düz kas lifleri içine gömülmüş kistik dilate glandlar   | % 10             |
| İnflamatuvar (granülasyon dokusu ve fibrosis)                    | <15 mm, değişik derecede ödem, konjesyon ve fibrozis görünümü | Değişik miktarda kronik inflamasyon, ödem, granülasyon dokusu veya fibrozis;bazı fibröz polipler filloides benzeridir | % 10             |
| Lenfoid  | <5 mm, soluk, yuvarlak nodül;sıklıkla 20 veya daha fazla      | Mukozal tabakada hiperplastik lenfoid folliküller; germinal merkezler sıklıkla kötü gelişmiştir                       | <%5              |
| Heterotipik  | Birkaç cm,  | Değişken  | <% 0.1           |
| Hamartomatöz   | <10 mm, mikrokistik alanlar içerebilir                        | Değişken  | <% 0.1           |

\* Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Lippincott Williams& Wilkins Philadelphia, 2004,

## **2.3. Benign Epitelyal Tümörler**

### **2.3.1. Adenomlar**

Adenomlar glandüler epitelin benign lezyonlarıdır (intraepitelyal neoplazi). Bunlar tipik olarak tek, polipoid, iyi sınırlıdır ve kadınlarda daha sıktır. Geniş bir yaş aralığı vardır. Erişkinlerde sık görülmesine rağmen nadiren çocuklarda da görülebilmektedir (7).

Adenomlar kolelitiazis ve kronik kolesistit nedeniyle çıkarılan vakaların %0.3-0.5 'inde görülür. Adenomların küçük bir kısmı karsinoma ilerler. Adenomlar multipl, lümeni tamamen doldurmuş ve semptomatik de olabilirler. Bazen Peutz-Jeghers sendromu veya Gardner sendromu ile birlikte görülebilirler.

Adenomlar; tubuler, papiller ve tubulopapiller olmak üzere üç tipte büyüme paterni gösterirler. Sitolojik olarak pilorik gland tipi, intestinal tip ve bilier tip olarak sınıflandırılırlar. Pilorik gland tipi tubuler adenomlar safra kesesinde, intestinal tip adenomlar ekstrahepatik safra yollarında sık görülür (3,7).

#### **2.3.1.1. Pilorik Gland Tip Tubuler Adenom**

Pilorik glandlara benzeyen, kalabalık ve sıkıca bir arada bulunan kısa tubuler glandların oluşturduğu benign bir tümördür. Erken lezyonlar lamina propriada gömülmüş şekilde normal bilier epitelle çevrili iyi sınırlı nodül halinde görülürler. Bunlar bazıları kistik dilate olmuş, sıkıca paketlenmiş pilorik tip glandlar içeren lobüllerden oluşur. Epitelyal hücreler kolumnar veya küboidal olup nükleusları veziküler veya hiperkromatiktir. Nükleoller küçük. Vakaların % 10'unda skuamoid moruller olarak bilinen intersellüler köprüler veya keratinizasyonu olmayan eozinofilik sitoplazmalı, iğsi hücrelerden oluşan noduler agregatlar bulunur. Paneth hücreleri ve endokrin hücreler sıklıkla görülür (7).



Küçük lezyonlar düşük dereceli intraepitelyal displazi gösterirlerken büyük adenomlar yüksek dereceli değişiklikler veya invaziv karsinom odaklarına sahip olabilir. Çoğu adenomların bir sapı bulunur ve lümen içine doğru büyürler. Bunlar nadiren Rokitansky- Aschoff sinüslerinden ortaya çıkabilir veya bu sinüslerin içine doğru büyüyebilir. Bu durum yanlışlıkla karsinom olarak değerlendirilmemelidir (3,7).

### **2.3.1.2. İntestinal Tip Tubuler Adenom**

Bu benign tümör intestinal tip hücrelerle döşeli tubuler glandlardan oluşur ve kolonik adenomlara benzer. Tubuler glandlar uzamış hiperkromatik nükleuslu pseudostratifiye kolumnar hücreleri içerir ve bu glandlarda yüksek dereceli displastik değişiklikler sıktır. Bu glandların invaziv özellikleri yoktur ve fokal olarak iyi sınırlı lobüller halindedirler. Adenomatöz epitel Rokitansky-Aschoff sinusleri içine doğru genişleyebilir. Bu durum stromal invazyonla karıştırılmamalıdır. Goblet hücre kümeleri, paneth hücreleri ve endokrin hücreler genellikle kolumnar hücrelerle karışmış olarak bulunurlar. Adenomların tabanında metaplastik pilorik glandların hiperplazisi sıklıkla görülür (3,4,7).

### **2.3.1.3. İntestinal Tip Papiller Adenom**

Bu benign tümör intestinal tip displastik epitelle döşeli belirgin papiller yapılar içerir. Bu adenomlar genellikle pilorik gland metaplazi zemininde ortaya çıkar. Bir seride 5 intestinal tip papiller adenomdan 1 tanesinin invaziv karsinoma ilerlediği bildirilmiştir. Baskın hücreler uzamış hiperkromatik nükleusa ve müsin içermeyen veya çok az müsin içeren sitoplazmaya sahiptirler. Bu hücreler pseudostratifiyedirler, mitotik aktiftirler ve genellikle kolonun villöz adenomlarından ayırd edilemezler. Displastik değişiklikler pilorik gland tip adenomlardan daha yaygındır (3,4,7).

#### **2.3.1.4. Biliyer Tip Papiller Adenom**

Bunlar biliyer tip epitelle döşeli belirgin papiller yapılar içerir. İyi sınırlıdır. Papiller yapılar kolumnar epitelle döşelidir, normal safra kesesi epitelinden minimal derecede değişiktir. Endokrin veya paneth hücreleri yoktur. Yalnızca hafif displastik değişiklikler bulunur. Bu adenomlarla ilişkili olarak in situ veya invaziv karsinom bildirilmemiştir. Bu adenom tipi oldukça nadirdir (7).

#### **2.3.1.5. Tubulo-Papiller Adenom**

Tubuler glandlar ve papiller yapıların herbiri tümörün % 20'sinden fazla olursa bu adlandırma kullanılır. İki tiptir. Birincisi tubuler glandlar ve papiller yapılarla intestinal tubulovillöz adenoma benzer. Diğer tipte ise tubuler glandlar pilorik glandlara benzer ve papiller yapılar sıklıkla foveoler epitelle döşelidir. Paneth ve endokrin hücreler bazılarında mevcuttur (7).

#### **2.3.2. Biliyer Kistadenom**

Baskın olarak kadınlarda bulunur ve genellikle semptomatiktir. Bazı tümörler 20 cm. den büyük olup obstrüktif sarılık ve kolesistit benzeri semptomlara neden olurlar. Kistadenomlar multiloküle neoplazmlardır ve foveolar gastrik epitel veya safra kanalını anımsatan kolumnar epitelle döşeli olup seröz veya müsinöz sıvı içerirler. Bazen endokrin hücreler bulunabilir. Ovaryan stromaya benzeyen selluler subepitelyal stroma bulunur. Bu stroma değişken derecede fibrozis gösterebilir. Malign transformasyon (kistadenokarsinom) görülebilir (7).

#### **2.3.3. Papillomatozis**

Multipl, tekrarlayan papiller adenomlarla karakterize bir klinikopatolojik durumdur. Her iki cinste de eşit sıklıktadır. Çoğu hasta 50-60 yaşlarındadır.

Lezyon kompleks glanduler formasyonların yanısıra çok sayıda papiller yapılar içerir. Papillomatoziste sıklıkla şiddetli derecede displazi görüldüğü için papiller karsinomdan ayırımı oldukça zordur. Papillomatosisin solid adenomlardan daha büyük malignite potansiyeli vardır (7).

#### **2.3.4. İntraepitelyal Neoplazi**

İntraepitelyal neoplazi diyebilmek için spesmeden çok sayıda kesit alınmış ve invaziv kanser dışlanmış olmalıdır. İn situ karsinomlu veya lamina propriaya yayılmış karsinomu bulunan hastalarda kolesistektomi küratif olmaktadır. İntraepitelyal neoplazi oranı invaziv karsinomu yansıtır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda karsinoma in situ veya yüksek dereceli displazi ile safra taşı oranı % 0.5-3 arasında farklılık göstermiştir (7).

##### **2.3.4.1. Makroskopik Özellikler**

İntraepitelyal neoplazi makroskopik olarak çoğunlukla tanınmaz çünkü genellikle kronik kolesistit ile birlikte. Mukoza granüler, nodüler, trabeküler veya plak benzeri görünümde olabilir. Papiller tip intraepitelyal neoplazi genellikle küçük ve karnıbahar şeklindedir, lümen içine uzantılar verir ve yakın gözlem ile tanınabilir. Bununla birlikte çoğu durumda safra kesesinde kronik inflamasyon ve fibrozis nedeniyle duvarda sadece kalınlaşma ve endürasyon izlenir (7).

##### **2.3.4.2. Mikroskopik Özellikler**

Papiller ve flat olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır. Flat tip daha yaygındır. Papiller tip displastik veya neoplastik epitelle çevrili kısa fibrovasküler saplarla karakterizedir. İntraepitelyal neoplazi genellikle yüzey epitelinde başlar daha sonradan aşağı doğru uzanarak Rokitansky-Aschoff sinusleri ve metaplastik

pilorik glandların içine uzanır. Kolumnar, küboidal ve uzamış hücreler, değişken derecede nükleer atipi, polarite kaybı ve arasıra görülen mitotik figürler karakteristiktir. Displastik hücreler genellikle tek katlı sıralanmıştır ancak pseudostratifiye de olabilir. Displastik hücrelerin büyük nükleusları yuvarlak, fusiform, veya oval olabilir. Bir veya iki nükleolus bulunabilir. Sitoplazma genellikle eozinofiliktir ve nötral münin ve sülfatsız asidik münin içerir. Vakaların üçte birinde goblet hücreleri bulunur. Neredeyse tüm vakalarda intraepitelyal neoplazi ve normal görünümlü kolumnar hücreler arasında beklenmedik geçişler bulunur. Displazik hücre popülasyonu genellikle homojen, tamire bağlı epitelyal atipik hücre popülasyonu ise heterojendir. İntraepitelyal neoplazide mukozanın yaygın tutulumu sıklıkla görülür. İntraepitelyal neoplazi hücrelerinde CEA ve CA19-9 reaktiftir. Bazı lezyonlarda p53 ekspresyonu görülür (3,4,7).

#### **2.3.4.3. Ayırıcı Tanı**

Reaktif epitelyal değişiklikler intraepitelyal neoplaziden farklıdır. İntraepitelyal neoplazide kolumnar mukus üreten hücreler, alçak küboidal hücreler, atrofi gösteren epitel, kurşun kalem benzeri hücreler görülen heterojen hücre popülasyonu mevcuttur. Reaktif epitelyal değişikliklerden farklı olarak neoplazi ve normal görünümlü kolumnar hücreler arasında beklenmedik geçişler görülür. Nükleer atipiden reaktif epitelyal değişikliklerde daha az söz edilirken intraepitelyal neoplaziden farklı olarak p53 reaktivitesi yoktur (3,7).

#### **2.3.5. Yüksek Dereceli İntraepitelyal Neoplazi**

Bu vakalar mitotik figür, nükleer büyüme ve belirgin pseudostratifikasyon gibi malignensinin sitolojik özelliklerini içerirler. Neoplastik hücreler ilk olarak yüzey epiteli boyunca görülür ve sonrasında epitelyal invajinasyonlar ve antral tip metaplastik glandların içine yayılır. Geç evrede sıklıkla yüzey epiteli ile ilişkili

olmak üzere lamina propriada sırt sırta vermiş glandlar görülür. Ancak tüm karsinoma in situ vakalarında bu büyüme paterni görülmez. Bazılarında neoplastik epitelle döşeli küçük fibrovasküler sapı olan belirgin papiller yapılar izlenir. Sık olmamakla birlikte bu iki patern birarada görülebilir. Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (şiddetli displazi ) ve karsinoma in situ arasında ayırıcı tanı çok zor hatta çoğu vakada imkansızdır (3,7).

## **2.4. Malign Epitelyal Tümörler**

### **2.4.1. Safra Kesesi Karsinomları**

#### **2.4.1.1. Tanımlama**

Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarında ortaya çıkan, glandüler diferansiyasyonlu malign epitelyal tümörler olarak tanımlanır (7).

#### **2.4.1.2. Yaş Ve Cinsiyet**

Yaşlılarda sıktır. Çoğu hasta 6. veya 7. dekadadır. Sindirim kanalının en sık görülen kanserleri arasında 5. sıklıktadır. Safra kesesi karsinomları kadınlarda baskın görülürken ekstrahepatik safra yolları karsinomları erkeklerde daha sık görülmektedir (7).

#### **2.4.1.3 Etyoloji**

Ekstrahepatik safra yollarından farklı olarak safra kesesi karsinomları primer sklerozan kolanjit veya ülseratif kolitle ilişkili değildir (7).

##### **2.4.1.3.1. Safra Taşları**

Safra kesesi karsinomu; safra taşı bulunan hastalarda taşı bulunmayan hastalara göre daha yüksek insidansa sahiptir (7). Karsinomlu hastaların %80'inden fazlasında safra taşı görülmektedir. Safra kesesi karsinomları kadınlarda ve yerli amerikalı gibi taş insidansı yüksek olan bazı etnik gruplarda,

safra taşları ile bir paralellik gösterir (7). Kolelitiazisli hastalarda taşa maruziyet süresi, cinsiyet gibi faktörlerin karsinom gelişme insidansında % 0.2 den daha az etkili olduğu söylenmektedir. Ayrıca bazı yazarlar safra taşı boyutu ile karsinom riski arasında bir korelasyon olduğunu söylerken bazıları da böyle bir ilgi bulamadıklarını bildirmişlerdir (7).

#### **2.4.1.3.2. Anormal Koledokopankreatik Birleşim**

Japonya kaynaklı büyük veriler safra kesesi kanseri ve anormal koledokopankreatik birleşim arasındaki birlikteliğe işaret etmektedir. Normalde ana pankreatik kanal ve koledok sfinkter içinde pankreatobilier kanalı oluşturur. Anormal birleşim duodenum duvarı dışında, Oddi sfinkterin etkilediği alan haricinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Sonuçta pankreatik sıvı koledok içine geçmekte ve safra kesesi epitelinde hiperplastik, neoplastik, metaplastik değişikliklere neden olmaktadır (7).

#### **2.4.1.3.3. Porselen Safra Kesesi**

Safra kesesi duvarındaki diffüz kalsifikasyon (porselen safra kesesi); vakalarının %10-25'inde karsinom ile ilişkilendirilmiştir (1-4,7).

#### **2.4.1.3.4. Genetik Yatkınlık**

ABD'de olduğu gibi diğer ülkelerde de ailesel karsinom vakaları vardır (7).

#### **2.4.1.3.5. Ekstrahepatik Safra Yolları Karsinomu**

Ekstrahepatik safra yolları için iyi bilinen risk faktörleri sklerozan kolanjit, ülseratif kolit, anormal koledokopankreatik birleşim, koledokkal kist haricinde Clonorchis Sinensis ve Opisthorchis Viverrini ile karaciğer infestasyonudur (3,7).

#### **2.4.1.4. Klinik Özellikler**

Bulgu ve semptomlar nonspesifiktir ve genellikle kronik kolesistite benzer. Sağ üst kadranda ağrısı siktir. Ultrasonografi ve tomografi ile lezyon tanımlanabilir. Ekstrahepatik safra kanalı karsinomları tıkanma sarılığı ile erken dönemde bulgu verir. Sarılık genellikle tümör küçükken, yayılımından önce ortaya çıkar. Diğer semptomlar; sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı, kırıklık, bulantı, , kaşıntı, iştahsızlık gibi bulgular içerir. Eğer kolanjit gelişmişse ateş ve üşüme görülür. Proksimal safra kanalı karsinomlarında intrahepatik safra kanallarında genişleme vardır ve safra kesesi nonpalpabl ve koledok sıklıkla kollabedir (1,3,4,7).

#### **2.4.1.5. Makroskopi**

Tümör infiltratif gri beyaz kitle şeklinde görülür (7). Karsinomların çoğu fundus (% 60), geri kalanları ise korpus (% 30) ve boyunda (% 10) ortaya çıkarlar. (3) Bazı vakalarda kese duvarında diffüz kalınlaşma ve duvarın tamamında indurasyon görülür. Safra kesesi boyundaki veya sistik kanaldaki obstrüksiyon nedeni ile kollabe olabilir veya tümör nedeniyle distansiyon izlenebilir (7). Tümör gövdede geliştiğinde lateral duvarları konstrükte ederek kum saati deformitesi oluşturabilir. Papiller karsinomlar sessildir ve genellikle polipoid veya karnabahar görünümüne sahiptirler. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar mokoid veya jelatinöz kesit yüzeyine sahiptirler. Nekroz sık görülen bir bulgudur (7).

Küçük hücreli ve taşlı yüzük hücreli karsinomlarda submukozal büyüme önemli bir özelliktir. Ekstrahepatik safra kanalı karsinomları polipoid, nodüler, skirö ve diffüz infiltratif tiplere ayrılabilir (7).

### **2.4.2. Adenokarsinom**

Safra kesesinin en sık görülen tümörüdür (7). Kısa veya uzun tubuler glandlar alçaktan yüksek kolumnara kadar değişen yüzeyel biliyer epitele benzeyen epitelle örtülüdür (7). Glandlar ve hücrelerde müsin sık görülür. Sitoplazma genellikle asidofilik veya granüler, bazı vakalarda berrak veya soluk olarak izlenebilirken çoğu vakada histokimyasal ve immunohistokimyasal olarak müsin, sülfatsız veya nötral sialomüsin intra ve ekstrasellüler olarak tanınabilmektedir (3). Normal, inflame veya obstrüktif keseler genellikle sülfomüsin tip müsin sekrete ederken adenokarsinomlar tipik olarak sialomüsin tip müsin sekrete ederler (4). Vakaların üçte biri iyi differansiye tümörlerdir ve endokrin hücreler ve goblet hücreleri içeren fokal intestinal diferandiyasyon içerirler. Endokrin hücreler çok sayıda olabilir ve peptid hormonlar ve serotonin için immunreaktivite gösterebilirler. Paneth hücreleri nadiren görülebilir (7).

Adenokarsinomlar kribriform veya anjiosarkomatöz paternler gösterebilir. Çoğu karsinom P53 için immunreaktiftir (3,7). Adenokarsinomlar immunohistokimyasal olarak genellikle CA19-9, CEA (sıklıkla intrasitoplazmik), MUC1, Epidermal büyüme faktör reseptörü, p53, B72.3, Pepsinojen I-II ve sitokeratinleri eksprese ederler. Sitokeratin profili sıklıkla CK7, daha az sıklıkla CK20 şeklindedir. Küçük bir oranda östrojen pozitifliği bulunur. Dağınık endokrin hücreler kromogranin ve sinaptofizin ile pozitif boyanırlar (3). Ayrıca EMA ve Alfa-fetoprotein pozitifliği bilinmektedir (4).

#### **2.4.2.1. Papiller Adenokarsinom**

Bu malign tümörün sıklıkla çeşitli miktarlarda müsin içeren küboidal veya kolumnar epitelle döşeli belirgin papiller yapıları vardır.(3,4)



Bazı tümörler paneth, endokrin ve goblet hücrelerinden oluşan intestinal diferansiyasyon gösterirler. Papiller adenokarsinomlar duvarın invazyonundan önce lümeni doldurabilirler (7).

#### **2.4.2.2. İntestinal Tip Adenokarsinom**

Adenokarsinomun bu seyrek varyantı tubuler glandlar veya papiller yapılarla birlikte dir. Bu yapılar belirgin olarak intestinal fenotipe hücrelerle döşelidir ki bu hücreler goblet hücreleri veya kolonik tip epitel hücreleri veya herikisinin karışımıdır (3,4,7).

#### **2.4.2.3. Müsinöz Adenokarsinom**

Diğer anatomik sitelerdeki müsinöz adenokarsinoma benzer. Ekstrasellüler müsin tümörün % 50'sinden fazlasında görülmelidir. İki histolojik varyantı vardır. Birinci tipte müsin ile genişlemiş neoplastik glandlar hafif veya orta derecede atipili kolumnar hücrelerle döşelidir. İkinci tip ise müsin ile çevrili küçük hücre grupları veya hücre kümeleri ile karakterizedir. Bazı tümörler her iki tipide içerir. Müsin bolluğu tümörü hiposellüler gibi gösterir (3,4,7).

#### **2.4.2.4. Kistadenokarsinom**

Kistadenomun malign değişimi sonucu oluşabilen uniloküler veya multiloküler glandüler bir tümör olarak bilinir (3,4,7).

#### **2.4.2.5. Berrak Hücreli Adenokarsinom**

Bu nadir malign tümör hiperkromatik nükleuslu, iyi sitoplazmik sınırları olan, glikojenden zengin berrak hücrelerin çoğunluğu ile karakterizedir. Berrak hücrelere ek olarak değişken sayıda eozinofilik granüler sitoplazmalı hücreler bulunur. Berrak hücreler glandları döşer veya yuvalar, tabakalar, kordonlar, trabekül veya papiller yapılarda sıralanırlar (3,7).

#### **2.4.2.6. Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom**

Adenokarsinomun bu varyantında hücreler intrasitoplazmik müsin içerir ve bu müsin nedeniyle nükleus perifere doğru yer değiştirmiştir. Değişken derecede ekstrasellüler müsin de genellikle bulunur. Lamina propriada lateral yayılım sık görülen bir özelliktir. Bazı vakalarda midenin linitis plastikasına benzer şekilde lineer diffüz infiltran bir patern gözlenir (3,7).

#### **2.4.2.7. Derecelendirme**

Adenokarsinomlar iyi orta ve kötü diferansiye olarak tiplere ayrılabilir. İyi diferansiye adenokarsinom için tümörün 95'i, orta diferansiye adenokarsinom için tümörün %40-94'ü, kötü diferansiye adenokarsinom için tümörün %5-39'u glandlardan oluşmalıdır. Andiferansiye karsinomlar % 5'ten az glandüler yapı gösteriler (3,4,7).

### **2.4.3. Diğer İnvaziv Karsinomlar**

#### **2.4.3.1. Adenoskuamöz Karsinom**

Glandüler ve skuamoz olmak üzere iki malign komponenti vardır. Keratin incileri skuamoz komponentte, neoplastik glandlarda müsin glandüler komponentte bulunur (3,4,7).

#### **2.4.3.2. Skuamöz Hücreli Karsinom**

Bu malign epitelyal tümör tamamıyla skuamoz hücrelerden oluşur. Keratinize ve non keratinize tipleri vardır. Bazı kötü diferansiye tümörlerde sarkomlarla karışabilecek şekilde iğsi hücre dominansı görülebilir. Bu iğsi hücreli vakalarda sitokeratin immunboyama tanıya açıklık getirir. Bu tümör skuamoz metaplazi alanlarından gelişebilir (3,7).

### **2.4.3.3. Andiferansiye Karsinom**

Safra kesesinde ekstrahepatik safra yollarından daha sıktır. Karakteristik olarak glandüler yapılar yoktur. Dört histolojik tipi vardır (3,4,7).

#### **2.4.3.3.1. İğsi Ve Dev Hücreli Tip Andiferansiye Karsinom**

Andiferansiye karsinomun en sık görülen tipidir ve sarkomlara benzer. Değişken oranlarda iğsi hücreler, dev hücreler ve poligonal hücreler içerirler. Geniş örnekleme yapıldığında bu tümörlerin bazılarında iyi diferansiye neoplastik gland odakları ve skuamoid diferansiyasyon alanları da görülebilir. Nadiren osteoklast benzeri multinükleer dev hücre odakları izlenir. İğsi hücrelerdeki sitokeratin varlığı karsinosarkomdan ayırır ve yardımcı olabilir (7).

#### **2.4.3.3.2. Osteoklast Benzeri Dev Hücreli Andiferansiye Karsinom**

Bu varyant kemiğin dev hücreli tümörü gibi çok sayıda eşit aralıklarla dağılmış osteoklast benzeri dev hücreler ve mononükleer hücreler içerir. Mononükleer hücreler sitokeratin ve EMA ile immunreaktiftir. Osteoklast benzeri dev hücreler CD68 ile pozitifdir (7).

#### **2.4.3.3.3. Küçük Hücreli Tip Andiferansiye Karsinom**

Bu tümör veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü, bazen mütin içeren yuvarlak hücrelerin tabakalar halindeki yığınlarından oluşur (7).

#### **2.4.3.3.4. Nodüler Veya Lobüler Tip Andiferansiye Karsinom**

Bu varyant meme karsinomuna benzer şekilde neoplastik hücrelerin iyi sınırlı nodüller veya lobüller oluşturmasıyla karakterizedir (7). Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları tümörlerinin WHO histolojik klasifikasyonu Tablo-IV'de özetlenmiştir.

#### **2.4.4. Klinik Gidiş Ve Tedavi**

Safra kesesi karsinomu oldukça agresif bir neoplazmdır. Ortalama sağkalım 6 ay civarında olup 5 yıllık sağkalım genellikle %5'ten düşüktür. En iyi prognoz tümörün erken evrede yakalanması ve cerrahi olarak çıkartılması ile sağlanmaktadır. Safra kesesi karsinomlarında cerrahiye adjuvant veya ileri evrelerde primer tedavi seçeneği olarak kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır (3,7). Safra kesesi tümörleri TNM klasifikasyonu Tablo-V' de özetlenmiştir.

Tablo-IV: Safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları tümörlerinin WHO histolojik klasifikasyonu\*

| <b>Epitelyal tümörler</b>                        | <b>Epitelyal olmayan tümörler</b> |
|--|-----------------------------------|
| <b>Benign</b>                                    | Granüler hücreli tümör            |
| Adenom   | Leiomyom                          |
| Tubuler  | Leiomyosarkom                     |
| Papiller   | Rabdomyosarkom                    |
| Tubulopapiller                                   | Kaposi sarkomu                    |
| Bilier kistadenom                                | Diğerleri                         |
| Papillomatozis (adenomatozis)                    | Malign lenfoma                    |
| İntraepitelyal neoplazi (displazi ve ca in situ) |                                   |
| <b>Malign</b>                                    | <b>Sekonder tümörler</b>          |
| Karsinom   |                                   |
| Adenokarsinom                                    |                                   |
| Papiller adenokarsinom                           |                                   |
| Adenokarsinom, intestinal tip                    |                                   |
| Adenokarsinom, gastrik foveolar tip              |                                   |
| Müsinöz adenokarsinom                            |                                   |
| Berrak hücreli adenokarsinom                     |                                   |
| Taşlı yüzük hücreli karsinom                     |                                   |
| Adenosquamos karsinom                            |                                   |
| Squamos hücreli karsinom                         |                                   |
| Küçük hücreli karsinom                           |                                   |
| Büyük hücreli nöroendokrin karsinom              |                                   |
| Andiferansiye karsinom                           |                                   |
| Bilier kistadenokarsinom                         |                                   |
| Karsinoid tümör                                  |                                   |
| Goblet hücreli karsinoid                         |                                   |
| Tubuler karsinoid                                |                                   |
| Mikst karsinoid-adenokarsinom                    |                                   |
| Diğerleri  |                                   |

\* Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, IARC Press Lyon, 2000.

Tablo-V: Safra kesesi tümörleri TNM klasifikasyonu\*

|                           |  |   |                |    |
|---------------------------|--|---|----------------|----|
| T – Primer Tümör          |  |   |                |    |
| TX                        |  | Primer tümör değerlendirilemiyor  |                |    |
| T0                        |  | Primer tümörün kanıtı yok   |                |    |
| Tis                       |  | Karsinoma in situ   |                |    |
| T1                        |  | Tümör lamina propria veya kas tabakayı tutmuş   |                |    |
| T1a                       |  | Tümör lamina propriayı tutmuş   |                |    |
| T1b                       |  | Tümör kas tabakayı tutmuş   |                |    |
| T2                        |  | Tümör perimüsküler konnektif dokuyu tutmuş, seroza veya karaciğere ekspansiyon yok  |                |    |
| T3                        |  | Tümör serozayı (viseral periton) perforé etmiş, veya komşu bir organa direkt invazyon yapmış veya herikisi. (Tümörün karaciğere yayılımı 2 cm veya daha az)   |                |    |
| T4                        |  | Tümörün karaciğere yayılımı 2 cm veya daha fazladır ve /veya iki ya da daha fazla koşu organ tutulumu (mide, duodenum, kolon, pankreas, omentum, ekstrahepatik safra kanalları, karaciğerin herhangi bir alanı) |                |    |
| N – Regional Lenf Nodları |  |   |                |    |
| NX                        |  | Regional lenf nodları değerlendirilemiyor   |                |    |
| N0                        |  | Regional lenf nodu metastazı yok  |                |    |
| N1                        |  | Sistik kanalda, koledok çevresinde ve/ veya hilar lenf nodlarında (örneğin hepatoduodenal ligament) metastaz var  |                |    |
| N2                        |  | Peripankreatik (yalnızca baş kısmında ), periduodenal, periportal, çölyak, ve/veya superior mezenterik lenf nodlarında metastaz var   |                |    |
| M–Uzak metastaz           |  |   |                |    |
| MX                        |  | Uzak metastaz değerlendirilemiyor   |                |    |
| M0                        |  | Uzak metastaz yok   |                |    |
| M1                        |  | Uzak metastaz var   |                |    |
| Evrelendirme              |  |   |                |    |
| Evre 0                    |  | Tis   | N0             | M0 |
| Evre I                    |  | T1  | N0             | M0 |
| Evre II                   |  | T2  | N0             | M0 |
| Evre III                  |  | T1  | N1             | M0 |
|                           |  | T2  | N1             | M0 |
|                           |  | T3  | N0,N1          | M0 |
| Evre IVA                  |  | T4  | N0, N1         | M0 |
| Evre IVB                  |  | Herhangi bir T  | N2             | M0 |
|                           |  | Herhangi bir T  | Herhangi bir N | M1 |

\* Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, IARC Press Lyon, 2000.

## III. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Olgu Seçimi

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2000- Nisan 2008 tarihleri arasında kolelitiyazis, akut kolesistit, polip, malignite ve başka nedenlerden dolayı yapılan tüm kolesistektomi olguları arşivden tarandı. Binbeşyüz adet kolesistektomi olgusu tespit edildi.

### 3.2. Değerlendirme

Kolesistektomi materyallerine ait preparatlar gerektiğinde yeni kesitler alınıp Hematoksilen&Eosin boyanarak epitel durumu, inflamasyon, kolesterolozis, atrofi, hiperplazi, metaplazi, polip, adenom, displazi, karsinoma in situ, karsinom, karsinom tipi, karsinom derecesi, karsinomların lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları açısından yeniden değerlendirildi. Ayrıca bu vakaların patoloji raporları incelenerek hastaların yaş cinsiyet, operasyon şekli, makroskopik tariflere dayanılarak safra kesesi duvar kalınlığı, safra taşı olup olmadığı, safra taşının tek ya da birden fazla oluşu ve muhtemel safra taşı tipi belirlendi. Safra taşları tiplendirilirken; 2-3 cm ve daha büyük çaplı, tek, sarı-beyaz renkli, oval veya yuvarlak yüzeyle taşlar saf kolesterol, 2-3 mm çapında ve daha büyük sarı-yeşil-değişken renkli, fasetli veya yuvarlak yüzeyle taşlar mikst kolesterol, 2-5 mm çapında ve daha büyük parlak siyah-kahverenkli düzensiz yüzeyle taşlar siyah pigment ve 2-5 mm çapında ve daha büyük soluk kahverenkli düzensiz yüzeyle taşlar kahverenkli pigment taşı olarak değerlendirildi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

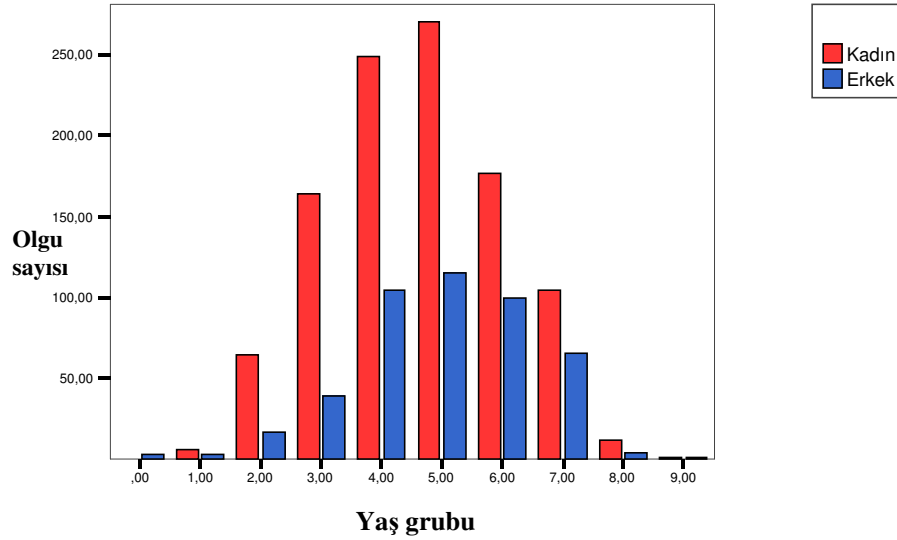
İstatistiksel analizde 'Windows XP' yazılımında SPSS 13.00 versiyonu ile Ki kare testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## IV. BULGULAR

Raporlarımız eşliğinde belirtilen tarihler arasında arşivimizi taradığımızda 1500 kolesistektomi materyali tespit ettik. Parafin bloklarımız eksiksizdi.

**Bu 1500 olgunun tamamı ele alındığında;** 1049 (%69,9) kadın, 451 (%30,1) erkek, yaş aralığı 13-9, yaş ortalaması  $52,98 \pm 14,26$  olarak bulundu. Kadınlarda yaş aralığı 16-9, yaş ortalaması  $51,94 \pm 14,22$ , erkeklerde yaş aralığı 13-92, yaş ortalaması  $55,40 \pm 14,07$  olduğu saptandı. Tüm kolesistektomi olgularının sayısı, yaş grubu ve cinsiyet dağılımı Şekil I'de gösterilmiştir.

Şekil I: Tüm kolesistektomi olgularının yaş grubu ve cinsiyet dağılımı



Histopatolojik olarak yeniden yapılan inceleme sonucunda;

**14 (% 0,93) primer safra kesesi karsinomu, 4 (%0.3) karsinoma in situ, 2 (%0.1) adenom (2 pilorik gland adenomu), 24 (%1.6) displazi (20 hafif displazi, 4 şiddetli displazi), 37 (%2.5) polip (22 kolesterol polibi, 8 adenomyom, 4 hiperplastik polip 3 inflamatuvar polip) 174 (%11.6) metaplazi (113 pilorik**



metaplazi, 25 pilorik metaplazi ve hiperplazi, 15 intestinal metaplazi, 12 pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi, 5 pilorik metaplazi ve atrofi, 2 intestinal metaplazi ve hiperplazi, 2 pilorik metaplazi, intestinal metaplazi ve hiperplazi) ,**47 (%3) hiperplazi, 2 (%0.1) atrofi, 200 (%13.3) kolestrolozis, 1473 (%98.2) kolesistit** (1338 kronik kolesistit, 91 akut kolesistit, 25 aktif kronik kolesistit, 6 eozinofilik kolesistit, 6 ksantogranümatöz kolesistit, 7 folliküler kolesistit, 27 olguda iltihap görülmedi) ve **1344 (%89'6) taşlı kese** tespit edildi. Tüm kolesistektomilerin klinikopatolojik özellikleri ile cinsiyet ilişkisi Tablo-VI'da özetlenmiştir.

**Karsinom dışı 1486 olgu ele alındığında;**

1036 (%69,7) kadın, 450 (%30,3) erkek, yaş aralığı 13-97, yaş ortalaması 52,84 ± 14,22 olarak bulundu. Kadınlarda yaş aralığı 16-97, yaş ortalaması 51,74 ± 14,16, erkeklerde yaş aralığı 13-92, yaş ortalaması 55,36 ± 14,07 idi.

Histopatolojik olarak yeniden yapılan inceleme sonucunda;

**1 (%0.06) karsinoma in situ, 2 (%0.1) adenom** (2 pilorik gland adenomu) **23 (%1.5) displazi** (20 hafif displazi, 3 şiddetli displazi), **37 (%2.5) polip** (22 kolesterol polibi, 8 adenomyom, 4 hiperplastik polip 3 inflamatuvar polip), **171 (%11.5) metaplazi** (111 pilorik metaplazi, 25 pilorik metaplazi ve hiperplazi, 14 intestinal metaplazi, 12 pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi, 5 pilorik metaplazi ve atrofi, 2 intestinal metaplazi ve hiperplazi, 2 pilorik metaplazi, intestinal metaplazi ve hiperplazi), **47 (%3) hiperplazi, 2 (%0.16) atrofi, 200 (%13.5) kolestrolozis, 1473 (%98.2) kolesistit** (1338 kronik kolesistit, 91 akut kolesistit, 25 aktif kronik kolesistit, 6 eozinofilik kolesistit, 6 ksantogranümatöz kolesistit, 7 folliküler kolesistit, 13 olguda iltihap görülmedi.) ve **1337 (%90) taşlı kese** tespit edildi.

Tablo-VI. Tüm kolesistektomilerin klinikopatolojik özellikleri ile cinsiyet ilişkisi

| Cinsiyet                      | Kadın<br>(n:1049) | Kadın<br>% | Erkek<br>(n:451) | Erkek<br>% | Total<br>(n:1500) | Total<br>% |
|-------------------------------|-------------------|------------|------------------|------------|-------------------|------------|
| <b>Operasyon şekli</b>        |                   |            |                  |            |                   |            |
| Laparoskopik                  | 784               | 74,7       | 261              | 57,9       | 1045              | 69,7       |
| Açık                          | 265               | 25,3       | 190              | 42,1       | 455               | 30,3       |
| <b>Taş sayısı</b>             |                   |            |                  |            |                   |            |
| Tek                           | 202               | 19,2       | 86               | 19         | 288               | 19,2       |
| Çok                           | 740               | 70,5       | 316              | 70         | 1056              | 70,4       |
| <b>Taş tipi</b>               |                   |            |                  |            |                   |            |
| Saf kolesterol                | 20                | 1,9        | 2                | 0,4        | 22                | 1,4        |
| Mikst kolesterol              | 390               | 37,1       | 148              | 32,8       | 538               | 35,8       |
| Siyah pigment                 | 138               | 13,1       | 52               | 11,5       | 190               | 12,6       |
| Kahve pigment                 | 32                | 3          | 15               | 3,3        | 47                | 3,13       |
| Belirtilmemiş                 | 362               | 34,5       | 185              | 41         | 547               | 36,4       |
| <b>Epitel durumu</b>          |                   |            |                  |            |                   |            |
| Normal                        | 525               | 50         | 225              | 49,8       | 750               | 50         |
| Fokal dejenerere              | 246               | 23,4       | 79               | 17,5       | 325               | 21,6       |
| Yaygın dejenerere             | 278               | 26,5       | 147              | 32,5       | 425               | 28,3       |
| <b>Kese duvar kalınlığı</b>   |                   |            |                  |            |                   |            |
| 1-2 Mm                        | 660               | 62,9       | 239              | 52,9       | 899               | 59,9       |
| 3 Mm ↑                        | 253               | 24,1       | 168              | 37,2       | 421               | 28         |
| Belirtilmemiş                 | 136               | 12,9       | 44               | 9,75       | 180               | 12         |
| <b>İltihap tipi</b>           |                   |            |                  |            |                   |            |
| Akut                          | 44                | 4,19       | 47               | 10,4       | 91                | 6          |
| Kronik                        | 961               | 91,6       | 377              | 83,5       | 1338              | 89,2       |
| Aktif kronik                  | 12                | 1,1        | 13               | 2,8        | 25                | 1,6        |
| Eozinofilik                   | 2                 | 0,1        | 4                | 0,8        | 6                 | 0,4        |
| Ksantogranüloamatöz           | 4                 | 0,3        | 2                | 0,4        | 6                 | 7          |
| Foliküler                     | 4                 | 0,3        | 3                | 0,6        | 7                 | 0,4        |
| <b>Kolesterolozis</b>         | 164               | 15,6       | 36               | 7,9        | 200               | 13,3       |
| <b>Hiperplazi</b>             | 30                | 2,8        | 17               | 3,7        | 47                | 3,1        |
| <b>Atrofi</b>                 | 2                 | 0,1        |                  |            | 2                 | 0,1        |
| <b>Metaplazi</b>              |                   |            |                  |            |                   |            |
| Pilorik                       | 84                | 8          | 27               | 5,9        | 111               | 7,4        |
| İntestinal                    | 10                | 0,9        | 4                | 0,8        | 14                | 0,9        |
| Pilorik+intestinal            | 12                | 1,1        |                  |            | 12                | 0,8        |
| Pilorik+hiperplazi            | 15                | 1,4        | 10               | 2,2        | 25                | 1,7        |
| Pilorik+atrofi                | 4                 | 0,4        | 1                | 0,2        | 5                 | 0,3        |
| İntestinal+hiperplazi         | 1                 | 0,1        | 1                | 0,2        | 2                 | 0,1        |
| Pilorik+İntestinal+hiperplazi | 1                 | 0,1        | 1                | 0,2        | 2                 | 0,1        |
| <b>Polip</b>                  |                   |            |                  |            |                   |            |
| Kolesterol                    | 14                | 1,3        | 8                | 1,7        | 22                | 1,4        |
| İnflamatuvar                  | 1                 | 0,1        | 2                | 0,4        | 3                 | 0,2        |
| Adenomyom                     | 3                 | 0,3        | 5                | 1,1        | 4                 | 0,3        |
| Hiperplastik                  | 3                 | 0,3        | 1                | 0,2        | 4                 | 0,3        |
| <b>Adenom</b>                 | 2                 | 0,2        |                  |            | 2                 | 0,1        |
| <b>Displazi</b>               |                   |            |                  |            |                   |            |
| Hafif                         | 14                | 1,3        | 6                | 1,3        | 20                | 1,3        |
| Şiddetli                      | 2                 | 0,2        | 2                | 0,4        | 4                 | 0,3        |
| <b>Karsinoma in situ</b>      | 3                 | 0,3        | 1                | 0,2        | 4                 | 0,3        |
| <b>Karsinom</b>               | 13                | 0,12       | 1                | 0,02       | 14                | 0,9        |

### **Karsinom dışı kolesistektomilere ait bulgular:**

Olguların 1042'si (70.1) laparoskopik kolesitektomi, 444'ü (%29.9) açık kolesistektomi operasyonu geçirmiş olup bu durum kadınlarda 781 (%75) laparoskopik ve 255 açık kolesistektomi, erkeklerde 261 (%57) laparoskopik ve 189 açık kolesitektomi olarak dağılmaktaydı.

1337 (%90) olguda safra taşı tespit edildi (kadınlarda %90.3 erkeklerde %89,3). Safra taşı mevcut olan bu 1337 olgu safra taşı sayısına göre ele alındığında 1051 (%78.6) çok sayıda, %21.4 tek sayıda taşa rastlandı. Hem kadınlarda hem de erkeklerde çok sayıda taşa rastlanma oranı %78.6 olarak bulundu.

Makroskopik tarifler ışığında taş tipi belirlenmeye çalışıldığında 535 mikst kolesterol, 186 siyah pigment, 47 kahverengi pigment, 22 saf kolesterol taşı olmak üzere 797 olguda tip tayini yapabildi. Ancak 547 olguda eksik makroskopik bilgi nedeniyle tiplendirme yapma imkanı olmadı.

Tiplendirilebilen taşların kendi aralarındaki oranı %67.7 mikst kolesterol, %22.2 siyah pigment, %5.9 kahverengi pigment, %2.7 saf kolesterol taşı olarak dağılmaktaydı. Kadınlarda 387 olguda ve erkeklerde 140 olguda görülen mikst kolesterol taşı en sık görülen tip, kadınlarda 20 olguda ve erkeklerde 2 olguda görülen saf kolesterol taşı ise en az görülen safra taşıydı.

Safra taşı bulunan 1337 olgunun 793'ünde (%59) duvar kalınlığı 1-2mm ölçülürken, 651'inde (%48) epitel normal bulundu. 167 olguda (%12.5) kolesterolozis ve 1205'inde (%90) kronik kolesistit varlığı tespit edildi. Bu olguların hepsinde de baskın olan taş tipi mikst kolesterol taşıydı ( Tablo-VII).

Tablo-VII: Karsinom dışı olgularda safra taşı ve tiplerinin epitel dejenerasyonu, kolesterolozis, kese duvar kalınlığı ve kolesistit tipleri ile ilişkisi

|                        | Safra taşı sayısı |             |              | Safra taşı tipi       |                          |                       |                      | Bilgi yok (n:547) |
|------------------------|-------------------|-------------|--------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
|                        | Yok (n:149)       | Tek (n:286) | Çok (n:1051) | Saf kolesterol (n:22) | Mikst kolesterol (n:535) | Siyah pigment (n:186) | Kahve pigment (n:47) |                   |
| <b>Duvar Kalınlığı</b> |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| 1-2mm                  | 105               | 189         | 604          | 13                    | 314                      | 117                   | 29                   | 320               |
| 3mm ve üzeri           | 32                | 68          | 308          | 4                     | 168                      | 52                    | 12                   | 140               |
| Bilgi yok              | 12                | 29          | 139          | 5                     | 53                       | 17                    | 6                    | 87                |
| <b>Epitel durumu</b>   |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Normal                 | 92                | 140         | 511          | 14                    | 235                      | 100                   | 26                   | 276               |
| Fokal dejenere         | 29                | 59          | 235          | 2                     | 120                      | 42                    | 7                    | 123               |
| Yaygın dejenere        | 28                | 87          | 305          | 6                     | 180                      | 44                    | 14                   | 148               |
| <b>Kolesterolozis</b>  |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                    | 116               | 246         | 924          | 17                    | 473                      | 176                   | 46                   | 458               |
| Var                    | 33                | 40          | 127          | 5                     | 62                       | 10                    | 1                    | 89                |
| <b>Kolesistit tipi</b> |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| İltihap yok            | 3                 | 1           | 9            |                       | 1                        |                       | 1                    | 8                 |
| Akut                   | 9                 | 25          | 57           |                       | 38                       | 12                    | 2                    | 30                |
| Kronik                 | 133               | 255         | 950          | 21                    | 483                      | 173                   | 44                   | 484               |
| Aktif kronik           | 2                 | 5           | 18           | 1                     | 6                        | 1                     |                      | 15                |
| Eozinofilik            | 1                 |             | 5            |                       | 3                        |                       |                      | 2                 |
| Ksantogranülatöz       | 1                 |             | 5            |                       |                          |                       |                      | 5                 |
| Foliküler              |                   |             | 7            |                       | 4                        |                       |                      | 3                 |

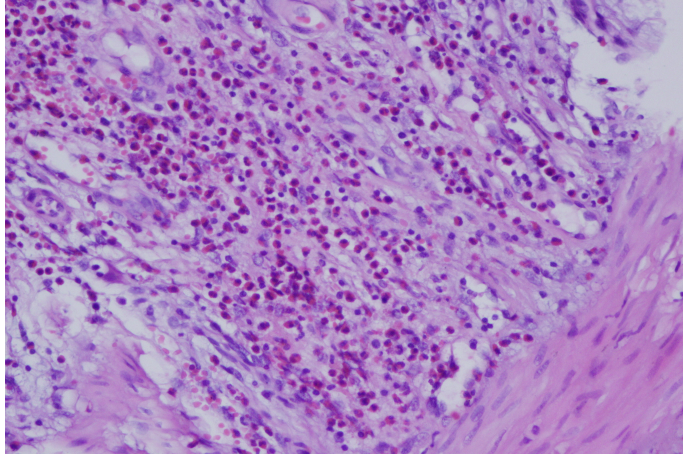
Safra taşı bulunan 1337 olgunun 1335'inde atrofi izlenmedi. Hiperplazi 38 (%3) olguda izlenirken en sık 106(%8) pilorik metaplazi görüldü. 29(%2) olguda polip izlenirken bu poliplerin çoğunluğu (%51) kolesterol polibiydi. Displazi 16 (%1) olguda izlenirken iki adenom ve bir karsinoma in situ görüldü. Bu olguların hepsinde de baskın olan taş tipi mikst kolesterol taşıydı ( Tablo-VIII).

Kese duvar kalınlığı yönünden yapılan inceleme sonucunda olguların 898'i (%60.4) 1-2mm, 408'i 3mm ve üzeri kalınlıkta kese duvar ölçümlerine sahipti. 180 (%12.1) olgu ise eksik makroskopik bilgi nedeniyle değerlendirilemedi.

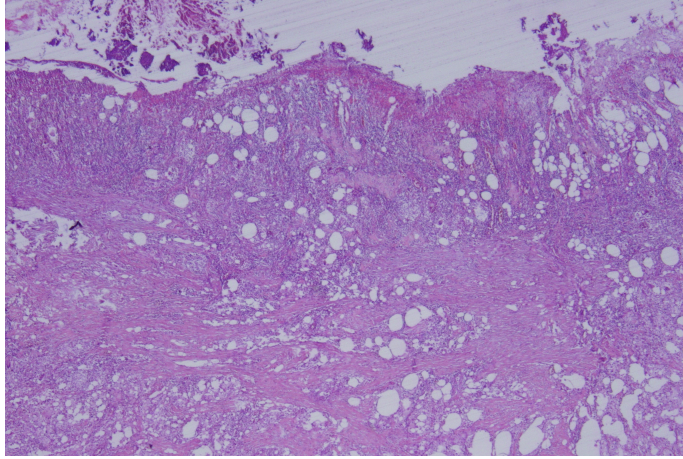
Tablo-VIII: Karsinom dışı olgularda safra taşı ve tiplerinin atrofi, hiperplazi, metaplazi, polip, displazi, adenom ve karsinoma in situ ile ilişkisi

|                                  | Safra taşı sayısı |             |              | Safra taşı tipi       |                          |                       |                      | Bilgi yok (n:547) |
|----------------------------------|-------------------|-------------|--------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
|                                  | Yok (n:149)       | Tek (n:286) | Çok (n:1051) | Saf kolesterol (n:22) | Mikst kolesterol (n:535) | Siyah pigment (n:186) | Kahve pigment (n:47) |                   |
| <b>Atrofi</b>                    |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 149               | 286         | 1049         | 22                    | 535                      | 185                   | 47                   | 546               |
| Var                              |                   |             | 2            |                       |                          | 1                     |                      | 1                 |
| <b>Hiperplazi</b>                |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 140               | 274         | 1025         | 22                    | 529                      | 178                   | 46                   | 524               |
| Var                              | 9                 | 12          | 26           |                       | 6                        | 8                     | 1                    | 23                |
| <b>Metaplazi</b>                 |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 142               | 255         | 918          | 17                    | 472                      | 166                   | 39                   | 479               |
| Pilorik                          | 5                 | 20          | 86           | 4                     | 43                       | 13                    | 5                    | 41                |
| İntestinal                       | 1                 | 4           | 9            |                       | 6                        | 1                     | 2                    | 4                 |
| Pilorik + intestinal             |                   | 2           | 10           | 1                     | 8                        | 1                     |                      | 2                 |
| Pilorik + hiperplazi             | 1                 | 3           | 21           |                       | 4                        | 3                     | 1                    | 16                |
| Pilorik + atrofi                 |                   | 1           | 4            |                       |                          | 2                     |                      | 3                 |
| İntestinal + hiperplazi          |                   |             | 2            |                       | 1                        |                       |                      | 1                 |
| Pilorik + intestinal+ hiperplazi |                   | 1           | 1            |                       | 1                        |                       |                      | 1                 |
| <b>Polip</b>                     |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 141               | 283         | 1025         | 22                    | 529                      | 184                   | 46                   | 527               |
| Kolesterol                       | 7                 |             | 15           |                       |                          | 1                     |                      | 14                |
| İnflamatuvar                     | 1                 | 1           | 1            |                       | 1                        |                       |                      | 1                 |
| Adenomyom                        |                   |             | 8            |                       | 4                        |                       |                      | 4                 |
| Hiperplastik                     |                   | 2           | 2            |                       | 1                        | 1                     | 1                    | 1                 |
| <b>Displazi</b>                  |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 148               | 280         | 1035         | 21                    | 523                      | 184                   | 47                   | 540               |
| Hafif                            | 1                 | 6           | 13           | 1                     | 10                       | 2                     |                      | 6                 |
| Şiddetli                         |                   |             | 3            |                       | 2                        |                       |                      | 1                 |
| <b>Adenom</b>                    |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 149               | 286         | 1049         | 22                    | 534                      | 185                   | 47                   | 547               |
| Var                              |                   |             | 2            |                       | 1                        | 1                     |                      |                   |
| <b>Karsinoma in situ</b>         |                   |             |              |                       |                          |                       |                      |                   |
| Yok                              | 149               | 286         | 1050         | 22                    | 534                      | 186                   | 47                   | 547               |
| Var                              |                   |             | 1            |                       | 1                        |                       |                      |                   |

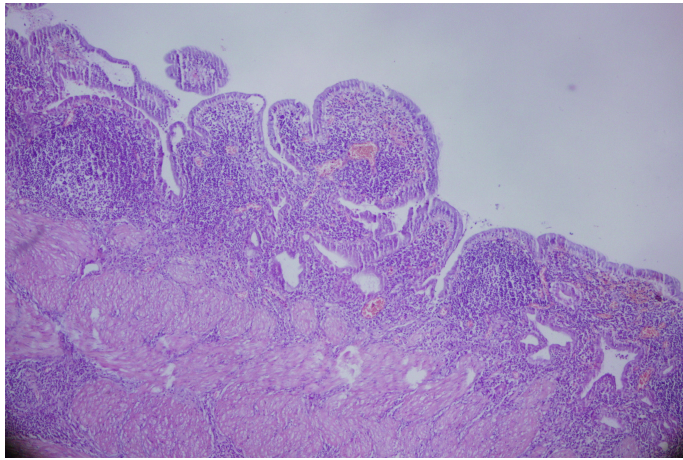
10 (%0.6) olguda iltihap izlenmedi. İltihap görülen 1476 olgunun dağılımı 1338 (%90) kronik kolesistit, 91 akut kolesistit, 25 aktif kronik kolesistit, 6 eozinofilik kolesistit, 6 ksantogranüloamatöz kolesistit, 7 folliküler kolesistit olarak belirlendi (Resim 1-3).



Resim 1: Eozinofilik kolesistit (x200)



Resim 2: Ksantogranülatöz kolesistit (x20)



Resim 3: Folliküler kolesistit (x40)

Safra taşı varlığı ve iltihap tipi birlikteliği araştırıldığında folliküler kolesistitlerin tamamında taş olduğu ve kronik kolesistitlerin 1205'inde (%90.1) taş varlığı dikkat çekiciydi. Akut kolesistitlerin 82'si (%90) akut taşlı kolesistit, 9'u akut taşsız kolesistit olarak izlendi. İltihap görülen 1476 olgu cinsiyet bazında incelendiğinde kadınlardaki 1030 iltihaplı kesenin 961'i (%93.6) kronik kolesistit, 44'ü akut kolesistit, erkeklerdeki 446 iltihaplı kesenin 377'si (%84.5) kronik kolesistit, 47'si akut kolesistit tanısı aldı.

1338 kronik kolesistit olgusunun 196'sında (%14) kolesterolozis, 2'sinde atrofi, 43'ünde (%3) hiperplazi, 158'inde (%12) metaplazi (olguların %65'i pilorik metaplaziydi), 32'sinde (%2.5) polip (olguların %59 kolesterol polibiydi), 20'sinde displazi ve birinde adenom görüldü ( Tablo-IX).

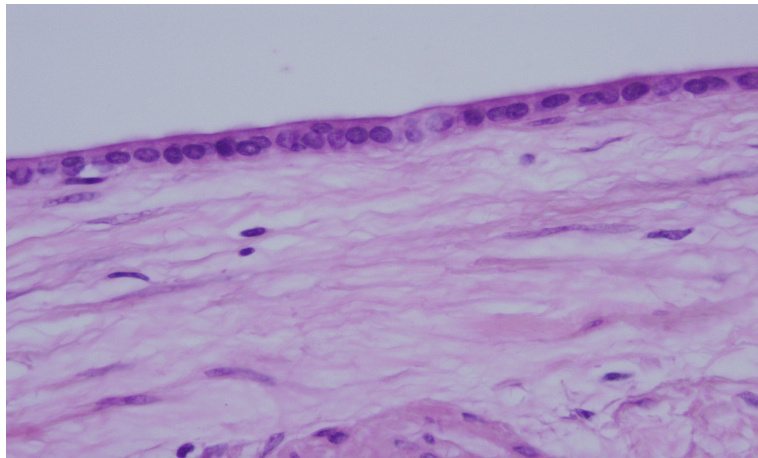
Araştırılan diğer bir antite olan kolesterolozisin varlığı 200 (%13.3) olguda izlenirken 1300 olguda kolesterolozis yoktu. Bunlardan 164'ü (%82) kadın, 36'sı erkekti. Kadınların %15.6'sında, erkeklerin %8'inde kolesterolozis görüldü. Kolesterolozis cinsiyet ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ) (Tablo-X).

Kolesterolozis en sık 72 (%20) ile 41-50 yaş grubunda izlenirken 20 yaş altında ve 80 yaş üzerinde görülmedi. Kolesterolozis ile taş birlikteliği 167 (%83.5) olguda tespit edilirken 33 olguda taş tespit edilmedi. Tersine taşı bulunan 1337 olgudan 167'sinde (%12.5) kolesterolozis varken 1170 olguda kolesterolozis görülmedi. Kolesterolozis ve safra taşı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P< 0,001$ ) (Tablo-X). Kolesterolozisli olgularda tiplendirilebilen taş sayısı 78 idi. Bunların 62'si (%79 ) mikst kolesterol taşı olarak saptandı. Kolesterolozis en sık 196 (%98) kronik kolesistit ile beraberken aktif kronik kolesistit, ksantogranüloamatöz ve folliküler kolesistit ile birlikteliği izlenmedi.

Tablo-IX: Karsinom dışı safra kesesi olgularının diğer histopatolojik değişiklikler ile ilişkisi

|                                 | <b>Akut kolesistit</b> | <b>Kronik kolesistit</b> | <b>Aktif kronik kolesistit</b> | <b>Eozinofilik kolesistit</b> | <b>Foliküler kolesistit</b> |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
|                                 | <b>(n:91)</b>          | <b>(n:1338)</b>          | <b>(n:25)</b>                  | <b>(n:7)</b>                  | <b>(n:7)</b>                |
| <b>Kolesterolozis</b>           | 1                      | 196                      |                                | 2                             |                             |
| <b>Atrofi</b>                   |                        | 2                        |                                |                               |                             |
| <b>hiperplazi</b>               |                        | 43                       | 1                              | 2                             |                             |
| <b>Metaplazi</b>                |                        |                          |                                |                               |                             |
| Pilorik                         | 1                      | 102                      | 2                              | 1                             | 4                           |
| İntestinal                      | 2                      | 11                       |                                |                               |                             |
| Pilorik + intestinal            |                        | 12                       |                                |                               |                             |
| Pilorik + hiperplazi            |                        | 24                       |                                |                               |                             |
| Pilorik + atrofi                |                        | 5                        |                                |                               |                             |
| İntestinal + hiperplazi         |                        | 2                        |                                |                               |                             |
| Pilorik + intestinal+hiperplazi |                        | 2                        |                                |                               |                             |
| <b>Polip</b>                    |                        |                          |                                |                               |                             |
| Kolesterol                      |                        | 19                       |                                |                               |                             |
| İnflamatuvar                    |                        | 3                        |                                |                               |                             |
| Adenomyom                       |                        | 6                        |                                | 2                             |                             |
| Hiperplastik                    |                        | 4                        |                                |                               |                             |
| <b>Displazi</b>                 |                        |                          |                                |                               |                             |
| Hafif                           | 1                      | 19                       |                                |                               |                             |
| Şiddetli                        | 1                      | 1                        |                                |                               | 1                           |
| <b>Adenom</b>                   |                        | 1                        |                                |                               | 1                           |
| <b>Karsinoma in situ</b>        |                        |                          |                                |                               | 1                           |

Atrofi sadece 2 (%0.1) olguda görüldü (Resim 4). Bunların ikisinde taş ve kronik kolesistitle birlikte olup diğer durumlarla birlikteliği yoktu.



Resim 4: Atrofi (x40)



Hiperplazi 47 (%3.1) olguda vardı (Resim 5). Hiperplazili olguların 38'inde (%80.8) taş izlenirken biri hariç tamamında iltihap (43 olguda kronik kolesistit) görüldü. Hiperplazi ve kolesterolozis birlikteliği 22 (%47) olguda saptanırken bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ) (Tablo-X). Hiperplazi ve metaplazi, displazi, adenom ve in situ karsinomun hiperplaziyle birlikteliği sözkonusu değildi.

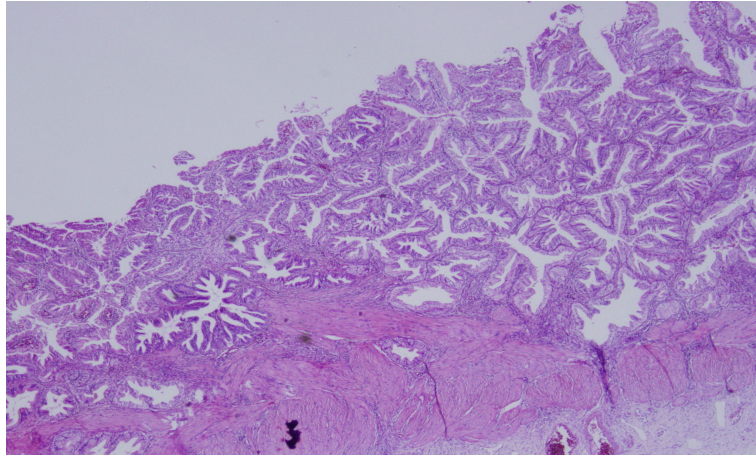
İncelenen önemli başlıklardan biri olan metaplazik değişiklikler 171 (%11.5) olguda görüldü. Metaplazi varlığı kadınlarda 159 (%15), erkeklerde 61 (%13.5) olguda saptandı.

Metaplazi karsinom dışı safra keselerinde 111 (%7.4) pilorik metaplazi, 14 (%0.9) intestinal metaplazi olarak görülürken metaplazik durumların birlikte olduğu olgular incelendiğinde 25 (%1.7) pilorik metaplazi ve hiperplazi, 12 (%0.8) pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi, 5 (%0.3) pilorik metaplazi ve atrofi, 2 (%0.1) intestinal metaplazi ve hiperplazi, 2 (%0.1) pilorik metaplazi, intestinal metaplazi ve hiperplazi birlikteliği izlendi.

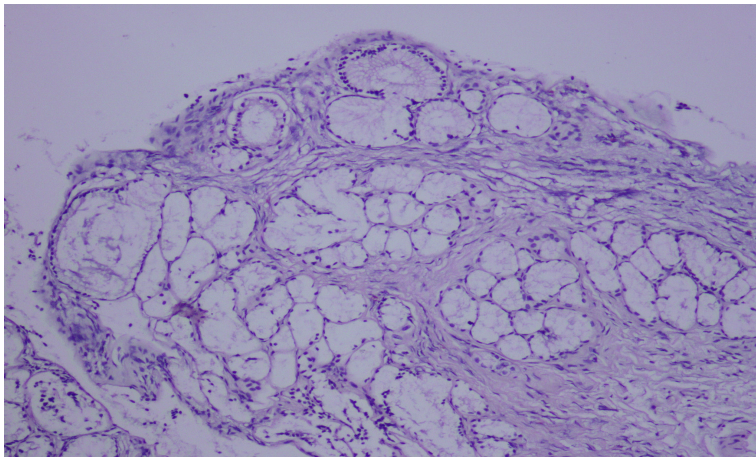
Metaplazik değişiklikler tiplendirildiğinde en sık 111 (%64.9) pilorik metaplazi göze çarpmaktaydı. Bunu 25 (%14.6) pilorik metaplazi ve hiperplazi, 14 (%8.2) intestinal metaplazi takip etti (Resim 6,7).

Metaplazisi olan olgular yaş grupları ile karşılaştırıldığında 59 (%26.8) olgu ile en sık 51-60 yaş grubunda görülmekteydi.

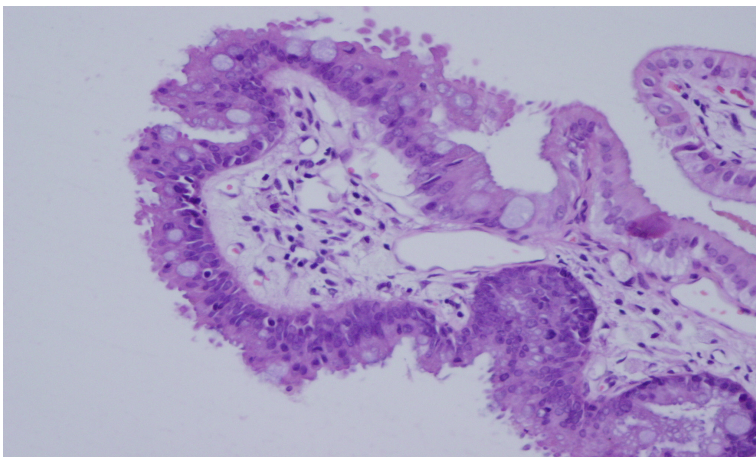
Metaplazi görülen safra keselerinden 204'ünde (%92.7) olguda taş varken 16'sında taş yoktu. Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.05$ ) (Tablo-X).



Resim 5: Hiperplazi (x20)



Resim 6: Pilorik metaplazi (x100)

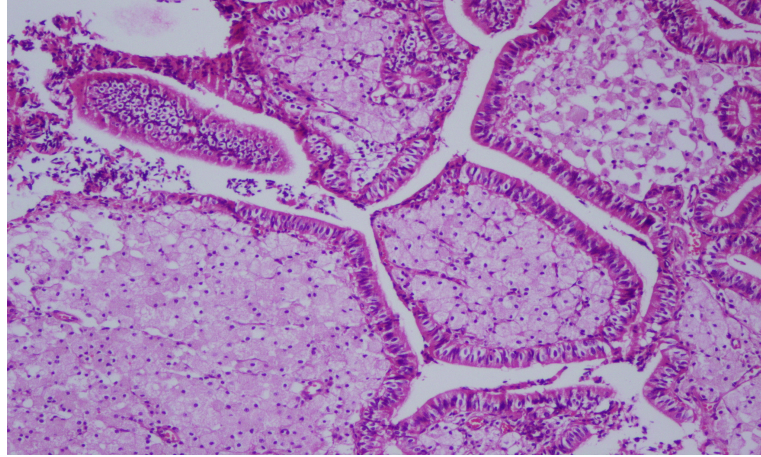


Resim 7: İntestinal metaplazi (x200)

Tiplendirilebilen 112 taş içinde en sık izlenen taş tipi 69 (%61.6) olgu ile mikst kolesterol taşıydı. En az 5 (%4) ile saf kolesterol taşı izlendi.

Metaplazisi ve iltihabı olan 216 safra kesesinde en sık 203 (%94) kronik kolesistit bulunurken, ksantogranüloamatöz kolesistit olgusu yoktu. Metaplazi görülen safra keselerinde kolesterolozis 47 (%21) oranda saptandı.

Polip 37 (%2.5) olguda tespit edildi. Poliplerin kendi aralarında dağılımında en sık 22 (%59.5) olgu ile kolesterol polibi görüldü (Resim 8). Bunu 8 (%21) olgu ile adenomyom, 4 (%11) olgu ile hiperplastik polip ve 3 (%8.5) olgu ile inflamatuvar polibin takip ettiği görüldü.



Resim 8: Kolesterol polibi (x100)

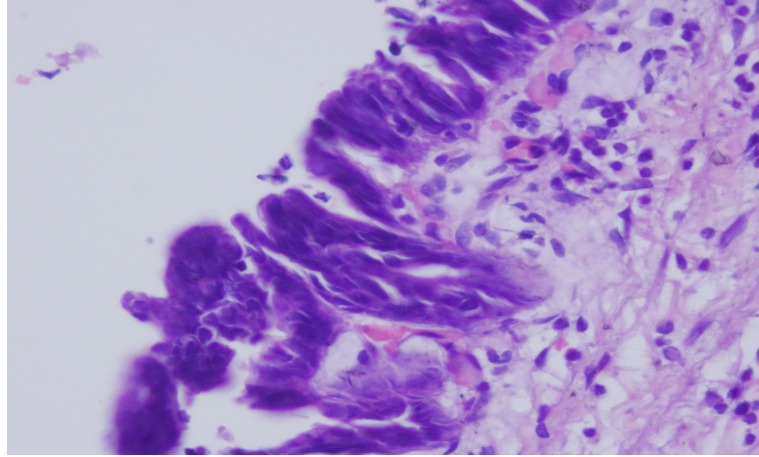
Polipli olgularının 21'i (%56) kadın, 16'sı(%44) erkekti. Polipler en sık 11(%29) 31-40 yaş grubunda izlenirken 17-20 yaş grubunda polip görülmedi.

29(%78) polipli olguda safra taşı tespit edildi. Taşlı olgularda en sık 15 (%51) kolesterol polibi görüldü. Polipli olgularda tipi tespit edilebilen 9 taş arasında en sık görülen 6 (%66) mikst kolesterol taşıydı.

Polibi bulunan 37 olgudan 34'ünde (%92) kolesistit mevcuttu. Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0,05$ ) (Tablo-X). Poliplitli olgular ve iltihap birlikteliği en sık 32 (%86) kronik kolesistit ile görüldü. Polip ile kolesterolozis karşılaştırıldığında 7 (%19) poliplitli olguda kolesterolozis bulundu.

Kolesterolozisli 5 (%72) olgu kolesterol polibine eşlik etmekteydi. Poliplitli olguların 14'ünde (%38) metaplazi bulunurken metaplaziye en sık eşlik eden polip tipleri 5 (%36) kolesterol polibi ve 5 (%36) adenomyom idi.

Displazi yönünden incelendiğinde 20 (%1.3) olguda hafif displazi, 3 (%0.2) olguda şiddetli displazi saptandı (Resim 9). Displazi bulgusu gösteren olgular içinde en sık 12 (%52) olgu ile 51-60 yaş grubu dikkati çekti. Displazi sıklığı kadınlarda 14 (%1.3) olguda hafif displazi, 1 (%0.1) olguda şiddetli displazi, erkeklerde 6 (%1.3) hafif displazi, 2 (%0.1) şiddetli displazi olarak bulundu.



Resim 9: Yüksek dereceli displazi (x400)

Displazi olgularından 22'sinde (%91) safra taşı bulunurken tiplendirilebilen 15 taş arasında en sık görülen taş tipi 12 (%80) mikst kolesterol taşıydı. Displastik safra keselerinin duvar kalınlığı tespit edilebilen 21 olgudan 11'inde (%52) duvar

kalınlığı 3 mm ve üzerındeydi. Displazi görölen safra keselerinin 20'si (%83) kronik kolesistitle birlikteydi. Displastik safra keselerinin sadece 4'ünde (%16) kolesterolozis bulundu. Displazi görölen safra keselerinin 17'sinde (%74) metaplastik değişiklik izlendi.

Bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ). Bunlardan en sık göröleni 9 (%53) olgu ile pilorik metaplazi olarak saptandı. Displastik safra keselerinin hiçbirinde polibe rastlanmadı.

Adenom sadece 2 (%0.1) taneydi. Bunların ikisi de kadın ve ikisi de 61-70 yaş grubunda, ikisi de taşlı keseli, ikisi de pilorik gland adenomuydu. Birisinde kese duvarı 1-2 mm, diğerinde 3 mm ve üzeri, birisinde mikt kolesterol taşı, diğerinde siyah pigment taşı, birisinde pilorik metaplazi, diğerinde pilorik metaplazi ve hiperplazi izlenirken birisinde karsinoma in situ ile birlikte folliküler kolesistit eşlik etmekteydi. İki olguda da kolesterolozis izlenmedi.

Karsinoma in situ sadece 1 (%0.06) olguda izlendi. Mikst kolesterol taşlı, pilorik metaplazili ve şiddetli displaziye sahip 69 yaşında kadın olması diğer özellikleriydi.

Epitel dejenerasyon durumu incelendiğinde 743 (%50) olguda epitel normal, 323 (%21.7) olguda fokal dejenerasyon, 420 (%28.3) olguda yaygın dejenerasyon izlendi. Epitel dejenerasyonunun kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda (%50) olduğu göröldü. Operasyon şekli ile epitel dejenerasyonu karşılaştırıldığında laparoskopik kolesistektomilerde 529 (%51), açık kolesistektomilerde 214 (%48) dejenerasyon göröldü.

Taş varlığı ve epitel dejenerasyonu karşılaştırıldığında dejenere epitele sahip keselerin 686'sında (%92) taş izlendi. Bunlarda en sık 300 olguda mikst kolesterol taşı görüldü. Epitel dejenerasyonu en sık 648 (%86) kronik kolesistitle birlikte görüldü. Kolesterolozis ile birlikteliği ise 55 (%7) olarak bulundu.

Tablo-X: Karsinom dışı olgularda kolesterolozis, polip ve metaplazinin cinsiyet, safra taşı, kolesistit, hiperplazi ve displazi ile ilişkisi

|                   | Kolesterolozis |                  | Polip |                 | Metaplazi      |                  |
|-------------------|----------------|------------------|-------|-----------------|----------------|------------------|
|                   | Yok            | Var<br>(n:200)   | Yok   | Var<br>(n:37)   | Yok            | Var<br>(n:171)   |
| <b>Cinsiyet</b>   |                |                  |       |                 |                |                  |
| Kadın             | 872            | 164*             | 1015  | 21              | 909            | 127              |
| Erkek             | 414            | 36*              | 434   | 16              | 406            | 44               |
| <b>Safra taşı</b> |                |                  |       |                 |                |                  |
| Yok               | 116            | 33 <sup>#</sup>  | 141   | 8               | 142            | 7 <sup>±</sup>   |
| Var               | 1170           | 167 <sup>#</sup> | 1308  | 29              | 1173           | 164 <sup>±</sup> |
| <b>Kolesistit</b> |                |                  |       |                 |                |                  |
| Yok               | 9              | 1                | 7     | 3 <sup>¥</sup>  | 9              | 1                |
| Var               | 1277           | 199              | 1442  | 34 <sup>¥</sup> | 1306           | 170              |
| <b>Hiperplazi</b> |                |                  |       |                 |                |                  |
| Yok               | 1261           | 178 <sup>µ</sup> | 1408  | 31              | 1268           | 171              |
| Var               | 25             | 22 <sup>µ</sup>  | 41    | 6               | 47             |                  |
| <b>Displazi</b>   |                |                  |       |                 |                |                  |
| Yok               | 1267           | 196              | 1426  | 37              | 1309           | 154              |
| Var               | 19             | 4                | 23    |                 | 6 <sup>§</sup> | 17 <sup>§</sup>  |

\*,#,µ,§: P<0.001

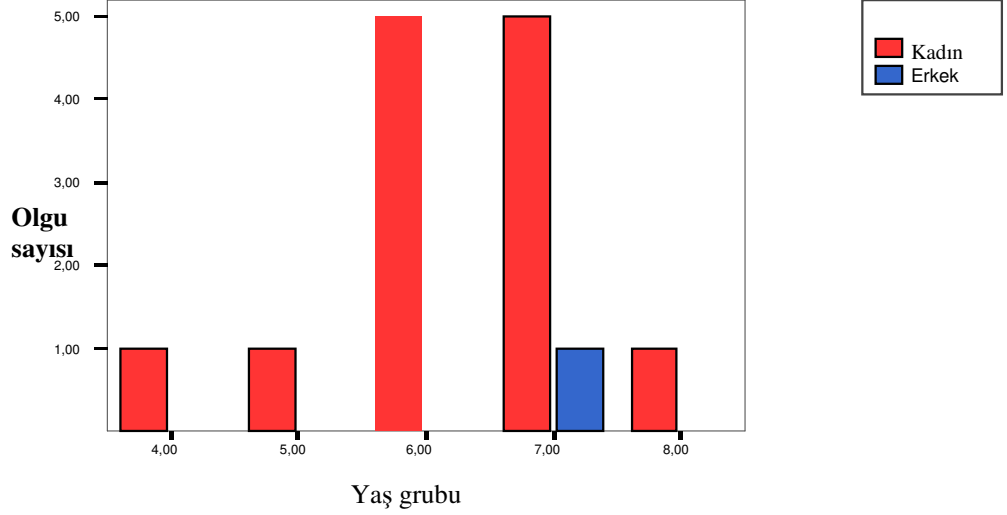
¥,±: P<0.05

### Karsinomlu kolesistektomilere ait bulgular:

Tüm olgular içinde 14 (%0.9) olgu primer safra kesesi karsinomu olarak tespit edilen olguların 13'ü (%92.9) kadın, biri erkekti. Yaş ortalaması 68,14 ± 9,6 olarak bulundu. Karsinomlarda sayı, yaş grubu ve cinsiyet dağılımı Şekil II'de gösterilmektedir.



Şekil II: Karsinomlarda yaş grubu ve cinsiyet dağılımı



Olgularımızdan 11'i (%78.6) açık kolesistektomi, 3'ü laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçirmişti. Olguların 7'sinde (%50) safra taşı saptandı. Görülen taşların 5'i (%71) çok sayıda, ikisi tek sayıda izlendi. Safra taşı tipi incelendiğinde 4'ü (%57) siyah pigment, 3'ü (%43) mikst kolesterol taşı olduğu görüldü. Karsinom olgularımızın özellikleri Tablo-XI'de özetlenmiştir.

Karsinomlarda safra kesesi duvarı 13 (%92.9) olguda 3mm ve üzeri ve bir olguda 1-2 mm olarak bulundu. Olguların hiçbirinde kolesterolozise, polibe ve adenoma rastlanmadı. 11 (%78,6) olguda metaplastik değişiklik izlenmezken 2 (%14.3) olguda pilorik metaplazi, 1 (%7.1) olguda intestinal metaplazi varlığı tespit edildi. 5 (%35.7) olguda şiddetli displazi görüldü. Karsinoma in situ 3 (%21,4) olguda vardı. Sekiz (%57.1) olguda epitelde yaygın dejenerasyon, bir olguda fokal dejenerasyon görüldü. Karsinomların metaplazi, displazi, karsinoma in situ, taş varlığı ve taş tipi ile ilişkisi Tablo-XII'de özetlenmiştir.

Tablo-XI. Karsinom olgularımızın özellikleri

| No | Yaş | Cinsiyet | Taş tipi         | Epitel durumu   | Duvar kalınlığı | Metaplazi  | Displazi | Karsinoma in situ | Karsinom tipi            | Derece           | Evre |
|----|-----|----------|------------------|-----------------|-----------------|------------|----------|-------------------|--------------------------|------------------|------|
| 1  | 60  | Kadın    | Mikst kolesterol | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT2  |
| 2  | 78  | Kadın    | Siyah pigment    | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT2  |
| 3  | 69  | Kadın    | -                | Normal          | 1-2mm           | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | Kötü diferansiye | pT2  |
| 4  | 63  | Kadın    | -                | Normal          | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT2  |
| 5  | 62  | Kadın    | -                | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT3  |
| 6  | 46  | Kadın    | -                | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | Siddetli | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT3  |
| 7  | 76  | Kadın    | Siyah pigment    | Normal          | 3mm↑            | İntestinal | Şiddetli | -                 | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT3  |
| 8  | 71  | Kadın    | -                | Yaygın dejenere | 3mm↑            | Pilorik    | -        | -                 | Adenokarsinom            | Kötü diferansiye | pT3  |
| 9  | 76  | Kadın    | -                | Normal          | 3mm↑            | -          | Siddetli | Var               | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT3  |
| 10 | 71  | Erkek    | -                | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | Siddetli | Var               | Adenoskuamöz karsinom    | -                | pT4  |
| 11 | 62  | Kadın    | Mikst kolesterol | Yaygın dejenere | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Skuamöz hücreli karsinom | İyi diferansiye  | pT3  |
| 12 | 64  | Kadın    | Mikst kolesterol | Yaygın dejenere | 3mm↑            | Pilorik    | Siddetli | Var               | Adenokarsinom            | İyi diferansiye  | pT2  |
| 13 | 71  | Kadın    | Siyah pigment    | Normal          | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Adenokarsinom            | Kötü diferansiye | pT3  |
| 14 | 84  | Kadın    | Siyah pigment    | Fokal dejenere  | 3mm↑            | -          | -        | -                 | Andiferansiye karsinom   | -                | pT2  |

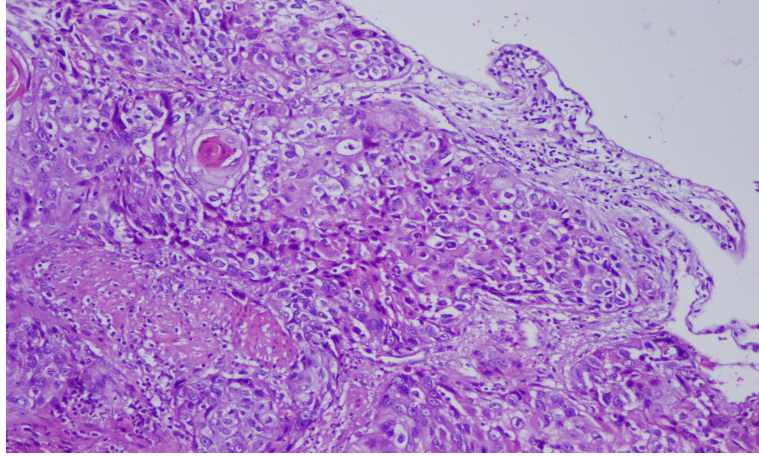
Tablo-XII: Karsinomların metaplazi, displazi, karsinoma in situ, taş varlığı ve taş tipi ile ilişkisi

|                                 | Metaplazi  |               |                  | Displazi  |                | Karsinoma İn situ |           | Taş sayısı |           |           | Taş tipi               |                     |
|---------------------------------|------------|---------------|------------------|-----------|----------------|-------------------|-----------|------------|-----------|-----------|------------------------|---------------------|
|                                 | Yok (n:11) | Pilorik (n:2) | İntestinal (n:1) | Yok (n:9) | Şiddetli (n:5) | Yok (n:11)        | Var (n:3) | Yok (n:7)  | Tek (n:2) | Çok (n:5) | Mikst kolesterol (n:3) | Siyah pigment (n:4) |
| <b>Adeno Karsinom</b>           | 8          | 2             | 1                | 7         | 4              | 9                 | 2         | 6          | 1         | 4         | 2                      | 3                   |
| <b>Skuamöz hücreli karsinom</b> | 1          |               |                  | 1         |                | 1                 |           |            |           | 1         | 1                      |                     |
| <b>Adeno skuamöz karsinom</b>   | 1          |               |                  |           | 1              |                   | 1         | 1          |           |           |                        |                     |
| <b>Andiferansiye Karsinom</b>   | 1          |               |                  | 1         |                | 1                 |           |            | 1         |           |                        | 1                   |

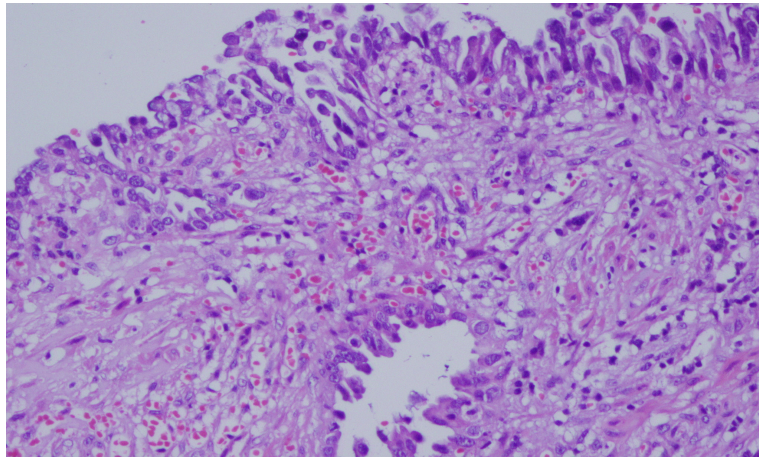


Karsinomlardan 11'i (%78.6) adenokarsinom, 1'i (%7.1) skuamöz hücreli karsinom (iyi diferansiye), biri (%7.1) adenoskuamöz karsinom, biri (%7.1) andiferansiye karsinom olarak derecelendirildi. Adenokarsinomların 7'si (%63) iyi diferansiye, 3'ü (%27) kötü diferansiye, biri (%10) orta diferansiye olarak bulundu (Resim 10-14).

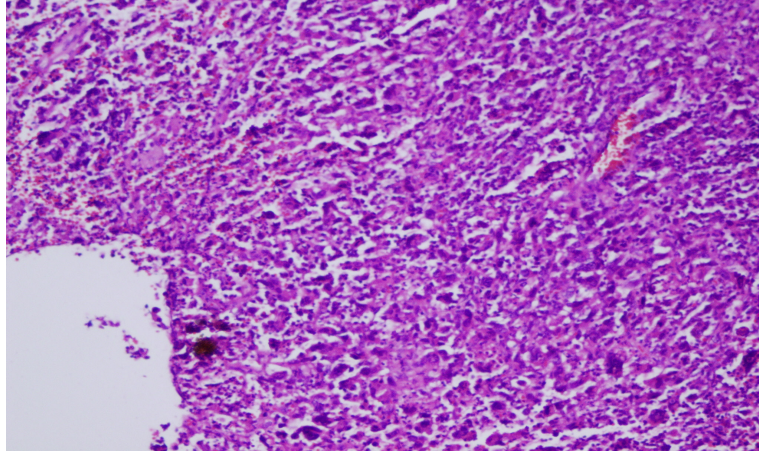
Karsinomların yapılan TNM sınıflamasında 7(%50) olgu pT3, 6 (%42.9) olgu pT2 ve bir (%7.1) olgu pT4 olarak bulundu. Olguların 10'unda (%71) hem lenfovasküler invazyon hem de perinöral infiltrasyon mevcuttu.



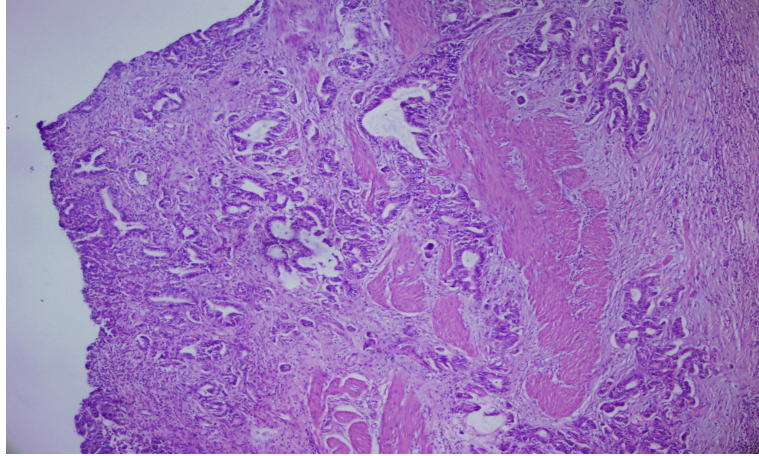
Resim 10: Skuamöz hücreli karsinom (x100)



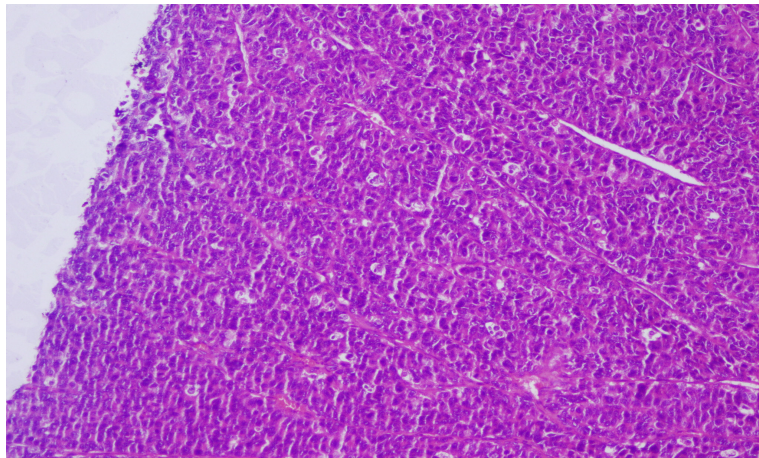
Resim 11: Adenoskuamöz karsinom (x200)



Resim 12: Andiferansiye karsinom (x100)



Resim 13: İyî diferansiye adenokarsinom (x40)



Resim 14: Kötü diferansiye adenokarsinom (x100)

## V. TARTIŞMA

Patoloji laboratuvarlarında en sık karşılaşılan spesmenlerden biri safra kesesidir. Bunların çoğunluğu kronik kolesistitle ilişkili değişiklikleri içerirken çok az bir kısmı ise karsinomlar olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Safra taşı hastalığının cerrahi müdahale gerektiren en sık medikal problemlerden biri olduğu ve ABD’de her yıl yaklaşık 500.000 kolesistektomi operasyonu yapıldığı bildirilmiştir (9). Safra taşları eskiden beri bilinir. Mısır mumyalarının otopsi çalışmalarında saptanmıştır (10). Safra taşları dünya nüfusunun %10-20’sinde izlenmekte olup yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda herhangi bir yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (11). Safra taşları Kuzey ve Güney Amerika’daki Hintli nüfuslarda epidemik oranlara uzanmaktadır. Tersine alt saharan Afrika ve Asya’da oran oldukça düşüktür (12). Yamagiwa ve ark. Japonya’da, Cetta ve ark. İtalya’da ve Ojeda ve ark. Avustralya’da, Martinez ve ark. Meksika’da yaptıkları çalışmalarda kolesistektomilerde safra taşı görülme oranını sırasıyla %81,6, %93, %83 ve %80 olarak bulmuşlardır (13-16). Bizim çalışmamızda bulduğumuz kolesistektomilerde safra taşı görülme oranı %89’6 olup literatür ile paralellik göstermektedir.

Safra kesesi taşları çocukluk çağında nadir görülen bir durumdur. Görülme sıklığı coğrafyaya ve yaşa göre değişmektedir. Yılmaz ve ark. Antalya yöresinde yaptıkları bir çalışmada 7 yıllık bir süre içinde safra kesesinde taş saptanan çocukları araştırmışlar ve yaş ortalaması 8.3 (8 ay-17 yaş) 23 olgu tespit etmişlerdir (17). Özkan ve ark. 3 yıllık izlemde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kliniğinde yaş ortalaması 5.4 olan 10 olgu saptamışlardır. Literatürde hastaların ortalama yaşı 6.5-8.7 yaş olarak bildirilmektedir (18). Bizim çalışmamızda 0-16 yaş grubunda ortalama yaş 14.5 olan 3 kolesistektomi olgusu

vardı. Bunlardan 2 tanesinde taş izledik. Her iki olguda da mikst kolesterol taşı vardı. Bizim çalışmamızdaki ortalama yaşın literatürden daha yüksek görülmesini olgu sayımızın azlığına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Safra taşlarını kolesterol ve pigment taşları adı altında iki ana gruba ayırmak mümkündür. Batı kaynaklı çalışmalarda taşların görülme oranı saf kolesterol %10, mikst kolesterol %70-80, kahverengi pigment %15-25 ve siyah pigment %10-25 olarak bildirilmekle birlikte bölgesel ve toplumsal farklılıklar bulunduğu bilinmektedir. Batı toplumlarında taşların %80'i kolesterol taşı iken pigment taşları muhtemelen parazitik infeksiyonlar nedeniyle özellikle Asya'da sık görülmektedir (3). Vitetta ve ark. Avustralya'da yaptıkları çalışmada kimyasal analiz yardımıyla tiplendirdikleri safra taşlarını %18 saf kolesterol, %61 mikst kolesterol, %11 kahverengi pigment ve %10 siyah pigment taşı olarak bulmuşlardır (19). Biz bu çalışmamızda raporlarımızdaki makroskopik verileri değerlendirerek safra taşlarını tiplendirmeye çalıştık. Bu bilgiler ışığında 797 olguda tip tayini yapılabilirken 547 olguda eksik makroskopik bilgi nedeniyle tiplendirme yapamadık. Tiplendirilebilen taşların kendi aralarındaki oranını %67.5 mikst kolesterol, %23.8 siyah pigment, %5.8 kahverengi pigment, %2.7 saf kolesterol taşı olarak bulduk. Bulgularımız literatür ile az da olsa farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeninin makroskopik tanımlamaların yetersiz olabileceği, makroskopik bilgi yetersizliğinden dolayı tiplendiremediğimiz olgu sayısının yüksek orana sahip olması ve belki de coğrafi ve toplumsal bir özellik olduğunu düşünmekteyiz. Sonuçta bulgularımız literatür ile az da olsa farklılıklar göstermekle birlikte verilerimiz Batı toplumlarına yakın bulunmuştur.

Kolesistitler safra kesesinin en sık görülen hastalığıdır. Kolesistitleri akut, kronik, aktif kronik, eozinofilik, ksantogranüloamatöz ve folliküler olarak



tiplendirmek mümkündür. Akut kolesistitlerin büyük çoğunluğu (%90-95) safra taşları ile ilişkilidir. Akut akalküloz kolesistit safra kesesinde taş olmadan görülen akut inflamasyondur (3,20).

Eozinofilik kolesistit akut kolesistitin nadir bir varyantıdır ve tanısı safra kesesi içinde %90'dan fazla eozinofilik infiltrasyon ve kolesistit bulguları temeline dayanır (21). Eozinofilik kolesistit; kolesistektomilerin %5-10'undan daha azında görülmektedir. Kolesistektomilerin yaklaşık %0,1'inden azında pseudolenfoma paterni oluşturan lamina propria da dağılmış çok sayıda belirgin lenfoid folliküller bulunabilir. Bu lenfoid folliküller tüm safra kesesi tabakalarında yaygın olarak bulunduğu bu durum folliküler kolesistit diye adlandırılır (3). Ksantogranulomatoz kolesistitte köpüksü makrofajların belirgin proliferasyonu vardır ve sıklıkla kolelitiazis bulunur. Ksantogranulomatoz kolesistitin görülme sıklığı % 0.7 ile 1.8 arasında değişiklik göstermektedir. Ksantogranulomatöz kolesistitin ABD'de % 0,7, İngiltere'de % 1,8 ve Japonya'da % 1,2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (22). Stancu ve ark. Romanya'da yaptıkları bir çalışmada kolesistektomilerde akut kolesistit oranını % 6.4, kronik kolesistit oranını 92.8% olarak bulmuşlardır (23). Çalışmamızda %90.8 kronik kolesistit, %6.2 akut kolesistit, %1.7 aktif kronik kolesistit, %0.4 eozinofilik kolesistit, %0.4 ksantogranulomatöz kolesistit, %0.5 folliküler kolesistit izledik.

Safra kesesi kolesterozisi safra kesesi mukozasında kolumnar yüzey epiteli altında lipid yüklü makrofajların varlığıyla karakterizedir. Kolesistektomi spesmenlerinin %10-25 kadarında kolesterolize rastlandığı belirtilmektedir. Özbağı ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada 1995-2004 yılları arasındaki 118 kolesistektomi spesmenini incelemişler ve bunların %11,6'sında kolesterozis varlığı saptamışlardır (24). Biz %13.4 olguda kolesterozis izledik.

Ojeda ve ark. Avustralya'da 1982-1983 yılları arasında yapılan tüm kolesistektomileri (120 adet) safra kesesinin premalign lezyonlarını açısından incelemişler. %55 oranında kronik kolesistit ve kolelitiazis birlikteliği, %8 oranında aktif kronik kolesistit ve kolelitiazis birlikteliği, %6 oranında kronik kolesistit ve kolesterolozis birlikteliği izlemişlerdir. Ancak bunlardan kronik kolesistit ve kolelitiazis birlikteliği olan 3 (%4) olguda displazi bulabilmişlerdir (15). Biz çalışmamızda %80 oranında kronik kolesistit ve kolelitiazis birlikteliği, %1 oranında aktif kronik kolesistit ve kolelitiazis birlikteliği, %13 oranında kronik kolesistit ve kolesterolozis birlikteliği izledik. Kronik kolesistit ve kolelitiazisin birlikte bulunduğu 20 (%1.7) olguda displazi saptadık.

Safra kesesinin metaplastik değişiklikleri müköz gland formasyonundaki artış olarak bilinir. Bu durum yaşla birlikte ve sıklıkla kronik kolesistit ve kolelitiazis eşliğinde olmaktadır. Pilorik metaplazi (pseudopilorik, antral veya müköz gland metaplazileri de denir) en sık görülendir ve kolesistektomilerin %75'inden fazlasında bulunur (3,25). Corrons ve ark. Arjantin'de yaptıkları safra kesesi lezyonlarının makroskopik ve mikroskopik karşılaştırmalı çalışmasında 306 kolesistektomi spesmenini incelemişler ve pilorik metaplaziyi %43, intestinal metaplaziyi %10.8 oranında bulmuşlardır (26).

Duarte ve ark. Şili'de yaptıkları bir çalışmada kolelitiazis nedeniyle yapılan 162 kolesistektomi olgusunu metaplazi ve premalign lezyonlar yönünden incelemişler, pilorik metaplaziyi %95.1, intestinal metaplaziyi %58.1 oranında bulmuşlardır (27). Mukhopadhyay ve ark. ABD' de yaptıkları safra kesesi displazisinin öncü lezyonlarını araştırdıkları bir çalışmada 400 rutin kolesistektomi spesmenini incelemişler ve %59.5 olguda pilorik metaplazi, %9.8 olguda intestinal metaplazi saptamışlardır (28). Bu çalışmamızda pilorik

metaplaziyi %7.4, intestinal metaplaziyi %0.9 oranında bulduk. Bulgularımızla literatürdeki bulgular arasında büyük farklılıklar dikkati çekmektedir. Bizim materyal örnekleme tekniğimiz safra kesesinin boyun ve fundusundan birer tane ve korpustan ikişer tane olmak üzere toplam dört örnekten oluşmaktadır. Corrons'un çalışmasında örnekleme hakkında detaylı bilgi yoktu. Mukhopadhyay'ın çalışmasında ise her parafin blokta 3 kesit olmak üzere bazı vakalarda 3 veya 4 blok örnekleme yapıldığı ifade edilmektedir. Özellikle Duarte ve ark. safra kesesini haritalayarak her olgudan 17-42 örnek alarak çalışma yapmışlardır. Benzer bir şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada Bolat ve ark. kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonunu araştırdıkları çalışmada kronik kolesistit ve kolelitiazis nedeniyle yapılan 75 kolesistektomi spesmenini randomize olarak 25'erli üç gruba ayırmışlardır. İlk grupta safra kesesinin boyun-gövde ve fundusundan birer örnek, ikinci grupta aynı yerlerden ikişer örnek, son grupta ise safra kesesini haritalayarak materyalin tamamını takibe almışlardır. İlk grupta %4, ikinci grupta %2.7, üçüncü grupta %18.7 displazi izlemişlerdir. Bizde displazi oranı % 1.5 olarak bulunmuştur. Sonuçta Bolat ve ark. örnek sayısının artırılması ile lezyonların oranında önemli artış olduğunu saptamışlar ve safra keselerinden en az 6-7 örnekleme yapılmasının daha uygun olacağını önermişlerdir (29).

Safra kesesi polipleri karsinomun predispozan faktörleri arasında tanımlanmaktadır. Poliplerin yaygınlığı %3-6 arasındadır (3,11). Başka bir çalışmada kesenin polipoid lezyonlarının erişkin popülasyonun %5'ini etkilediği bildirilmektedir (30). Safra kesesinin neoplastik olmayan tümör benzeri lezyonları polipler (kolesterol, inflamatuvar, lenfoid, hamartamoz, hiperplastik) ve adenomyom olarak tiplendirilirler. Kolesterol polipleri en sık görülen tiptir (%60). Bunu hiperplastik (%15), inflamatuvar (%10), adenomyom (%10) ve lenfoid (<%5)

polipler takip eder (3). Jorgensen ve ark. Danimarka'da ultrasonografi yardımıyla yaptıkları çalışmada safra kesesi poliplerinin prevalansını araştırmışlar ve polip görülme sıklığını erkeklerde %4.6 kadınlarda %4.3 olarak bulmuşlardır (31). Terzi ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada Ankara Numune Hastanesinde 1988-1998 yılları arasında yapılan 7536 adet kolesistektomi spesmeninde safra kesesi polipoid lezyonlarını taramışlar ve olguların 100'ünde (%1.3) polipoid lezyon tespit etmişlerdir. Bunlardan %53'ü kolesterol polibi, %27'si adenom ve %20'si adenomyomatöz hiperplazi olarak raporlanmıştır. Geri kalanını malign polipoid lezyonlar oluşturmaktadır (32). Yıldırım ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada 1420 vakalık bir seride preoperatif safra kesesi polibi tanısı alan 33 olgunun analizini yapmışlar ve bu 33 olgunun histopatolojik tanıları 14 kolesterol polibi (%1), 2 adenom ve 1 adenokarsinom olarak konulmuştur. Sonuçta ultrasonografinin polipoid lezyonlardaki duyarlılığını %50 olduğunu bildirmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda tüm vakalar içinde polip oranı %0.24, bu olguların %59.5'u kolesterol polibi, %21'i adenomyom, %11'i hiperplastik polip, %8.5'u inflamatuvar polip olarak bulundu.

Adenom, displazi ve in situ karsinom benign epitelyal tümörler grubunda incelenir. Adenomlar kolelitiazis ve kronik kolesistit nedeniyle çıkarılan vakaların %0.3-0.5 'inde görülür (3). Biz çalışmamızda sadece 2 olguda (%0.1) adenom saptadık. Yamagiwa ve ark. Japonya'da yaptıkları araştırmada 2,027 safra kesesinde 46 (%2.2) displazi bulmuşlardır. Bu displazi vakalarında safra taşı birlikteliğini %80.4, intestinal metaplazi birlikteliğini %,80.4 pseudopilorik metaplazi birlikteliğini %100 olarak bulmuşlardır (34). Corrons ve ark. Arjantin'de yaptıkları çalışmada 306 safra kesesi incelemiş ve olgularda hafif displaziyi %11.8, şiddetli displaziyi %1.6 ve invaziv karsinom %0.6 bulmuşlardır (25). Duarte ve ark. Şili'de yaptıkları çalışmada 162 safra kesesini incelemiş ve



%16 olguda displazi, % 2.5 olguda karsinoma in situ bulmuşlardır (26). Mukada ve ark. Japonya'da safra kesesi mukozasının prekanseröz lezyonlarını araştırdıkları 200 vakalık bir seride yaptıkları çok sayıda örneklemelele % 12 hafif displazi, % 2,5 orta-siddetli displazi saptamışlardır (35). Dursun ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada altı aylık bir sürede akut veya kronik kolesistit nedeniyle opere edilen 696 olguda 24 (% 3) hafif derece ve 8 (%1) orta-siddetli derece displazi tespit etmişler ve oranlarının literatürden daha düşük olmasını örnekleme sayısının yetersizliğine bağlı olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir (36). Biz çalışmamızda 1500 safra kesesinde 20 (%1.3) olguda hafif displazi, 4 (%0.3) olguda şiddetli displazi olmak üzere toplam 24 (%1.6) displazi saptadık. Bu displazi vakalarında safra taşı % 91.6, intestinal metaplazi %12.5, pseudopilorik metaplazi %37.5 idi. Ayrıca bizdeki karsinoma in situ oranı sadece 4(%0.3) idi. Bizim çalışmamızdaki displazi olgularında intestinal ve pseudopilorik metaplazi birlikteliği tüm kolesistektomilerde intestinal ve pseudopilorik metaplazi oranı gibi yine oldukça düşüktü. Bunun nedeninin örnekleme sayısına, coğrafi ve toplumsal özelliklere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Yamamoto ve ark. Japonya'da yaptıkları bir çalışmada safra taşları ve çeşitli safra kesesi hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada polip adenom ve adenokarsinom olgularında oluşan 152 safra kesesi spesmenini değerlendirmişler ve metaplastik safra kesesi hastalıklarında safra taşının önemli role sahip olabileceğini ifade etmişlerdir. Karsinomlarda %59.1, adenomlarda %48 ve poliplerde %47.1 oranında safra taşı tespit etmişler (37). Bizim çalışmamızda karsinomların 7'sinde (%50) taş vardı ve 3(%42) mikst kolesterol ve 4(%58) siyah pigment taşıydı. 37 polip olgumuzun 29'unda (%78) taş vardı. Toplam iki adenom olgumuz vardı ve iki adenomda da safra taşı izlendi.

İlk kez 1777 yılında Maximillian de Stoll tarafından tanımlanan safra kesesi karsinomu en sık görülen beşinci gastrointestinal karsinomdur. Kadınlarda safra taşı sıklığı erkeklerden fazladır. Belki de bu yüzden safra kesesi karsinomu kadınlarda daha sık izlenmektedir (7,11,38). Bir araştırmaya göre dünyada en sık yerli Amerikan, Güney Amerika, Polonya ve Kuzey Hindistan halklarında görüldüğü bildirilmektedir (7.5 /100 000 erkek ve 23/100 000 kadın) (23). Başka bir araştırmada dünya çapında en yüksek kese kanseri insidansı Hindistan (21.5/100,000), Pakistan (13.8/100,000) ve Ekvador (12.9/100,000) olarak bildirilmiştir (39). Safra kesesi karsinomu olan hastaların %65–90'ında safra taşı bulunmaktadır. Karsinomların % 80-95'i adenokarsinom, %2-7'si andiferansiye veya anaplastik karsinom, %1-6'sı skuamöz hücreli karsinom, % 1-4'ü adenoskuamöz karsinomdur. Diğerleri oldukça nadir görülür (5,40). Yamaguchi ve ark. Japonya'da yaptıkları bir çalışmada safra kesesi karsinomlarını incelemişler ve vakaların %80'kadın, %20'si erkek, yaş aralığı 36-91, ortalama yaşı 65, pik yaşı 6.dekat olarak bulmuşlardır. Vakaların % 90'ı adenokarsinom (%73 iyi diferansiye, %17orta diferansiye, %10 kötü diferansiye) ,%7'si adenoskuamöz, %3'ü andiferansiye olarak bulmuşlardır. Vakaların %52'sinde lenfatik, %39'unda venöz ve % 28'inde perinöral invazyon izlemişlerdir (41). Vitetta ve ark. Avustralya'da yaptıkları çalışmada %3.2 karsinom tespit etmişler ve (11K-3E,median yaş 78.5). kanserlerin tümünde safra taşı bulmuşlardır (18). Barcia ve ark. Uruguay'da yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık süre içinde yapılan 802 kolesistektomi vakasını incelemiş ve 5 karsinom olgusu saptamışlardır (%0.6). Bunlardan 4'ü adenokarsinom ( 2 orta diferansiye, 2 kötü diferansiye),1'i müsinöz adeokarsinom bulunmuştur (42). Roa ve ark. Şili'de yaptıkları bir çalışmada safra kesesi karsinom oranını % 4.1 olarak bulmuşlardır (43). Dursun ve ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada altı aylık bir sürede akut veya kronik kolesistit nedeniyle opere edilen 696 olguda 2 (%0.3) karsinom tespit etmişlerdir (36). Yıldırım ve

ark. ülkemizde yaptıkları bir çalışmada 6 yıllık bir seride 1450 safra kesesinde 9 (%0.6) karsinom saptamışlardır (44). Bizim çalışmamızda 1500 vakada 14 karsinom (%0.9) saptandı. Karsinomlarının 13'ü (%92.9) kadın, 1'i (7,1 ) erkek hastaydı. Yaş aralığı (46-85), ortalama yaş 68,1 ve pik yaşı 6.dekad olarak bulundu. Olguların 7'sinde (%50) safra taşı saptandı. Olgularımızdan 11'i (%78.6) adenokarsinom, 1'i(7.1) skuamöz hücreli karsinom, 1'i(7.1) adenoskuamöz karsinom, 1'i (%7.1) andiferansiye karsinom olarak tiplendirildi. Adenokarsinomların 7'si (%63) iyi diferansiye, 3'ü (%27) kötü diferansiye, 1'i (%10) orta diferansiye olarak bulundu. Olguların 10'unda (%71) hem lenfovasküler hem de perinöral infiltrasyon mevcuttu. Bizim bulgularımız literatür ile paralellik göstermektedir. Darabos ve ark. Hırvatistan'da 1986-1994 yılları arasında 8 yıllık 3083 klasik kolesistektomi ve 1994-2001 yılları arasında 8 yıllık laparoskopik kolesistektomi olgularında karsinom durumunu araştırmışlardır. Karsinomların evrelendirilmesinde TNM klasifikasyonunu kullanmışlardır. Laparoskopik grupta 15 (%0.48) karsinom tespit etmişlerdir. Bunların onu kadın, beşi erkek, ortalama yaş 72 (58-86) ve evreleri %80 pT1, %7 pT3, %13 pT4 olarak bulmuşlardır. Klasik grupta 7 (% 0.23) karsinom tespit etmişlerdir. Bunların beşi kadın, ikisi erkek, ortalama yaş 75 (62-83) ve evreleri %28.5 pT1, %43 pT3 ve % 28.5 pT4 olarak bulmuşlardır. Bu vakaların tümünde taş izlemişlerdir (45). Bizim çalışmamızda 1500 vakada 14 karsinom (%0.9) saptandı. Laparoskopik kolesistektomi grubunda 3 (%21.4) olgu, tamamı kadın, ortalama yaş 70.2 (62-78), pT2 (%33), pT3 (%66) olarak bulunurken açık kolesistektomi grubunda 11 (% 78.6) olgu 10 K/1E ortalama yaş 67.2 (46-85), pT2 (%45.5), pT3 (%45.5), pT4 (%9) olarak bulundu. Olguların yarısında taş izlendi.

## VI. SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar maddeler halinde özetlenmiştir:

- 1-Kadınların %15.6'sında, erkeklerin %8'inde kolesterolozis görüldü. Kolesterolozisin cinsiyet ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ).
- 2-Kolesterolozisli olgularda safra taşı varlığı %83.5 olarak bulundu. Kolesterolozis ve safra taşı ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P< 0,001$ ).
- 3- Polipli olguların %92'sinde kolesistit mevcuttu. Polip ve kolesistit arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P< 0,05$ ).
- 4- Metaplazi görülen safra keselerinin %92.7sinde safra taşı izlendi. Metaplazi ve safra taşı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.05$ ).
- 5- Hiperplazi görülen olguların %47'sinde kolesterolozis mevcuttu. Hiperplazi ve kolesterolozis arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ).
- 6- Displazi görülen safra keselerinin %74'ünde metaplastik değişiklikler izlendi. Displazi ve metaplazi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlıydı ( $P<0.001$ ).
- 7- Karsinomlarda safra taşı görülme oranımız literatürden daha az bulundu.
- 8- Pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi görülme oranlarımız literatür oranlarından daha az bulundu.
- 9- Polip görülme oranımız literatürden daha az bulundu.
- 10- Displazi olgularındaki pilorik ve intestinal metaplazi birlikteliği literatürden daha az bulundu.
- 11- Adenom ve poliplerdeki safra taşı görülme oranımız literatürden daha fazla bulundu.
- 12- Eozinofilik kolesistit görülme oranımız literatürden daha az bulundu.
- 13-Epitel dejenerasyonu ile operasyon şeklinin açık kolesistektomi veya laparoskopik kolesistektomi olması arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

## VII. ÖZET

### **Amaç**

safrata taşları dünya nüfusunun %10-20'sinde izlenmekte olup yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Aynı zamanda herhangi bir yaş grubunda kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte olan safrata taşı hastalığı en sık cerrahi müdahale gerektiren medikal problemlerden biridir. Safrata taşları Kuzey ve Güney Amerika'daki Hintli nüfuslarda epidemik oranlara uzanmaktadır. Safrata taşı en sık görülen beşinci gastrointestinal karsinom olan safrata kesesi karsinomlarının %65-90'ında bulunmaktadır. Safrata kesesi karsinomları bir araştırmaya göre dünyada en sık yerli Amerikan, Güney Amerika, Polonya ve Kuzey Hindistan halklarında görüldüğü bildirilmekle birlikte başka bir araştırmada dünya çapında en yüksek kesesi kanseri insidansı Hindistan, Pakistan ve Ekvator olarak bildirilmiştir.

Sonuçta safrata kesesinin benign ve malign hastalıklarının insidansı coğrafi ve toplumsal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Ülkemizde bu konuda çok az çalışma vardır. Bu çalışmamızdaki amacımız hastanemizde sekiz yılı aşkın bir süre içinde yapılan tüm kolesistektomi materyallerini histopatolojik olarak yeniden değerlendirip literatür eşliğinde tartışarak bölgesel profilimizi oluşturmaktır.

### **Gereç ve yöntem**

Bu çalışmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2000- Nisan 2008 yılları arasında kolelitiazis, akut kolesistit, polip, malignite ve başka nedenlerden dolayı yapılan tüm kolesistektomi olguları arşivden tarandı. 1500 adet kolesistektomi olgusu tespit edildi. Kolesistektomi materyallerine ait preparatlar retrospektif olarak gerektiğinde yeni kesitler alınıp

Hematoksilen&Eosin boyanarak epitel durumu, inflamasyon, kolesterolozis, atrofi, hiperplazi, metaplazi, polip, adenom, displazi, karsinoma in situ, karsinom, karsinom tipi, karsinom derecesi, karsinomların lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları açısından yeniden değerlendirildi. Ayrıca bu vakaların patoloji raporları incelenerek hastaların yaş cinsiyet, operasyon şekli, makroskopik tariflere dayanılarak safra kesesi duvar kalınlığı, safra taşı olup olmadığı, safra taşının tek ya da birden fazla oluşu ve muhtemel safra taşı tipi belirlendi.

### **Bulgular**

Bu 1500 olgunun tamamı raporlarımız ve histopatolojik bulgularımız ışığında değerlendirdiğinde; Olguların 1049'u (%69,9) kadın, 451'i erkek, Yaş aralığı 13-97, yaş ortalaması 52.9 olarak bulundu Histopatolojik olarak yeniden yapılan inceleme sonucunda; 14 (% 0,93) primer safra kesesi karsinomu, 4 (%0.3) karsinoma in situ, 2 (%0.1) adenom (2 pilorik gland adenomu), 24 (%1.6) displazi (20 hafif displazi, 4 şiddetli displazi), 37 (%2.5) polip (22 kolesterol polibi, 8 adenomyom, 4 hiperplastik polip, 3 inflamatuvar polip), 174 (%11.6) metaplazi (113 pilorik metaplazi, 25 pilorik metaplazi ve hiperplazi, 15 intestinal metaplazi, 12 pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi, 5 pilorik metaplazi ve atrofi, 2 intestinal metaplazi ve hiperplazi, 2 pilorik metaplazi, intestinal metaplazi ve hiperplazi), 47(%3) hiperplazi, 2 (%0.1) atrofi, 200 (%13.3) kolestrolozis, 1473 (%98.2) kolesistit (1338 kronik kolesistit, 91 akut kolesistit, 25 aktif kronik kolesistit, 6 eozinofilik kolesistit, 6 ksantogranülomatöz kolesistit, 7 folliküler kolesistit ) ve 1344 (%89'6) taşlı kese tespit edildi.

### **Sonuç**

Çalışmamızda; kolesterolozisin cinsiyet ile ilişkisi ( $P<0.001$ ), kolesterolozis

ve safra taşı ilişkisi ( $P < 0.001$ ), polip ve kolesistitler arasındaki ilişki ( $P < 0.05$ ), metaplazi ve safra taşı arasındaki ilişki ( $P < 0.05$ ), hiperplazi ve kolesterolozis arasındaki ilişki ( $P < 0.001$ ) ve displazi ve metaplazi arasındaki ilişki ( $P < 0.001$ ) istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Ayrıca karsinomlardaki safra taşı görülme oranımız, pilorik metaplazi ve intestinal metaplazi görülme oranlarımız, polip görülme oranımız, displazi olgularındaki pilorik ve intestinal metaplazi oranlarımız ve eozinofilik kolesistit görülme oranımız literatürden daha az bulundu. Adenom ve poliplerdeki safra taşı görülme oranımız literatürden daha fazlaydı. Epitel dejenerasyonu ile operasyon şeklinin açık kolesistektomi veya laparoskopik kolesistektomi olması arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Afyonkarahisar yöresine ait olan bu veriler küçük farklılıklar göstermekle birlikte Batı ülkeleri ile paralellik göstermektedir. Özellikle metaplastik değişikliklerdeki düşük oranlarımızın literatürde bahsedildiği gibi örnekleme sayısının artırılması ile daha yüksek oranlara çıkabileceği öngörülebilir. Ancak bunun bölgesel bir farklılık olabileceği de akılda tutulmalıdır.

## VIII. SUMMARY

### **Purpose**

Bile stones are seen among 10 – 20 % of the world population with an increasing frequency by age and female gender. This disease is one of the most frequent medical problems that require surgical intervention. Particularly, the incidence of bile stones reaches to an epidemic extent among the Indian population in North and South America. Bile stones are found in 65 – 90 % of gallbladder carcinoma which is at the fifth rank among the most frequently seen gastrointestinal carcinomas. While one study reports that gallbladder carcinomas are found most frequently among the inhabitants of North and South America, Poland, and North India, another study finds the highest incidence of gallbladder cancer in India, Pakistan, and Ecuador.

In the light of above explanation, it is certain that the incidence of the diseases related to the gallbladder, either benign or malign, depends on geographical and social differences. On the other hand, there are very few studies on this subject in Turkey. Given these facts, the present study aims to determine the profile of the gallbladder diseases in Afyonkarahisar region, making histopathological re-evaluation on all cholecystectomy materials collected at our hospital over 8 years and discussing them in the light of the related literature.

### **Materials and methods**

In doing so, we carried out a study on the archive at the Faculty of Medicine Hospital, Afyon Kocatepe University, Turkey, for the period of January 2000 – April 2008 to determine all cholecystectomy cases, including those due to cholelithiasis, acute cholecystitis, polyp, malignancy, etc. At the end, a total of



1500 cases were determined. By taking new sections and painting them with hematoxylin & eosin when necessary, the samples of cholecystectomy materials were re-evaluated regarding following points: state of epithelium, inflammation, cholesterolysis, atrophy, hyperplasia, masoplasia, polyp, adenoma, dysplasia, carcinoma in situ, carcinoma, carcinoma type and degree, lenfovascular and perineural invasion of carcinoma. In addition, by examining pathology reports of these cases and depending on macroscopic descriptions, the following variables are determined: age and gender of the patients, form of surgery, thickness of gallbladder wall, and availability, number, and type of bile stones.

## **Results**

Depending on the reports and histopathological re-evaluation, the findings of the study regarding the total of 1500 cases are as follows: Firstly, while 1049 (69.9 %) of the patients are female, 451 (30.1) of them are male, at different ages between 13 and 97, average of which is 52.9. Secondly, distribution of these cases is as follows: 14 (0.93) are primary gallbladder carcinoma, 4 (0.3 %) are carcinoma in situ, 2 (0.1 %) are adenoma (2 are pyloric gland adenoma), 24 (1.6 %) are dysplasia (20 are mild dysplasia, 4 severe dysplasia), 37 (2.5 %) are polyp (22 are cholesterol polyp, 8 adenomyoma, 4 hyperplastic polyp, and 3 inflammatory polyp), 174 (11.6) are metaplasia (113 pyloric metaplasia, 25 pyloric metaplasia and hyperplasia, 15 intestinal metaplasia, 12 pyloric metaplasia and intestinal metaplasia, 5 pyloric metaplasia and atrophy, 2 intestinal metaplasia and hyperplasia, 2 pyloric metaplasia and intestinal metaplasia and hyperplasia), 47 (3 %) are hyperplasia, 2 (0.1 %) are atrophy, 200 (13.3 %) are cholesterolysis, 1473 (98.2) are cholecystitis (1338 are chronic cholecystitis, 91 are acute cholecystitis, 25 active chronic cholecystitis, 6 eosinophilic cholecystitis, 6

ksantogranulmatoz cholecystitis, 7 follicular cholecystitis), and 1344 (89.6 %) are gallbladders with bile stones.

### **Conclusion**

Thirdly, there are statistically significant relationships between cholesterolysis and gender ( $P < 0.001$ ), between cholesterolysis and bile stones ( $P < 0.001$ ), between polyp and cholecystitis ( $P < 0.05$ ), between metaplasia and bile stones ( $P < 0.05$ ), between hyperplasia and cholesterolysis ( $P < 0.001$ ) as well as between dysplasia and metaplasia ( $P < 0.001$ ). Fourthly, the rate of bile stones presence in carcinomas, the rate of pyloric metaplasia and intestinal metaplasia presence, the rate of polyp presence, the rates of pyloric and intestinal metaplasia presence in dysplasia cases, and the rate of eosinophilic cholecystitis presence are found as being less than those in the literature. Finally, there is no statistically significant relationship between epithelium degeneration and the surgery form as being either open cholecystectomy or laparoscopic cholecystectomy.

The above given findings are in parallel with those found in the western countries with some minor differences. It can be said that the low rates regarding the metaplastic changes may increase if more samples are included as stated in the literature. However, it may also be considered as a regional difference.

## IX. KAYNAKLAR

1. Özdamar ŞO, Bahadır B, Safra kesesi ve ekstrahepatik safra kanalı hastalıkları, Kuzey GM, Temel Patoloji, Ankara, Güneş kitabevi, 2007;507-514.
2. Kumar V, Abbas A, Fausto N. The Biliary Tract In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia, Elsevier; 2005;927-937.
3. Adsay NV. Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree, And Ampulla In: Mills S, Carter D, Reuter V, Greenson J, Stoler M, Oberman H. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, Philadelphia, Lippincott Williams& Wilkins; 2004;38:1775-1828.
4. Rosai J. Gallbladder And Extrahepatic Bile Duct In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Edinburg, Mosby; 2004;14:1035-1060.
5. Beyler AR, Uzunalimoğlu Ö, Gören A, Özden A, Sipahi N, Kesim E, Dökmeçi A. Türkiye'de normal populasyonda safra kesesi taşı prevalansı. Gastroenteroloji 1993;4:434-7.
6. Özütemiz Y, Batur T, Özgüven Ö. Ege bölgesinde sessiz safra kesesi taşı prevalansı. Klinik Gelişim 1992;5:1737-41.
7. Hamilton RS, Aaltonen LA. Tumors of The Gallbladder And Extrahepatic Bile Ducts In: Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System, Lyon, IARC Press;2000:203-217.

8. Hansel DE, Maitra A, Argani P. Pathology of the gallbladder: a concise review. *Current Diagnostic Pathology* 2004;10:304–317.
9. Schirmer BD, Winters KL, Edlich RF. Cholelithiasis and cholecystitis. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15:329-38 (abstract).
10. Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006; 20: 981-996,
11. Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg*. 2001;386:224-9.
12. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:132-40 (abstract).
13. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. *Acta Pathol Jpn*. 1986;36:989-97.
14. Cetta F, Lombardo F, Malet PF. Black pigment gallstones with cholesterol gallstones in the same gallbladder. 13 cases in a surgical series of 1226 patients with gallbladder stones. *Dig Dis Sci*. 1995; 40:534-8 (abstract).
15. Ojeda VJ, Shilkin KB, Walters MN. Premalignant epithelial lesions of the gall bladder: a prospective study of 120 cholecystectomy specimens. *Pathology*. 1985;17:451-4.

16. Martinez-Guzman G, de la Rosa-Bayon J. Neoplasms and dysplasias of the gallbladder and their relationship with lithiasis. Rev Gastroenterol Mex. 1998; 63: 82-8 (abstract).
17. Yılmaz A, Akçam M, Akıncı Ö, Karagüzel G, Artan R. Çocuklarda kolelitiazis: Antalya yöresinde yedi yıllık deneyim. Selçuk Tıp Derg 2006;22: 17-20.
18. Özkan T. B, Kılıç Ş, Tarım A, Tanrıtanır A, Özeke T. Çocukluk çağında kolelitiazis. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni 1997;13:121-125 (abstract).
19. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gallbladder carcinoma. Aust N Z J Surg. 2000;70:667-73.
20. Owen CC, Bilhartz LE. Gallbladder polyps, cholesterolosis, adenomyomatosis, and acute acalculous cholecystitis. Semin Gastrointest Dis. 2003;14:178-88 (abstract).
21. Shakov R, Simoni G, Villacin A, Baddoura W. Eosinophilic cholecystitis, with a review of the literature. Ann Clin Lab Sci. 2007;37:182-5.
22. Güleç B, Yiğit T, Yiğitler C, Karşlıoğlu Y, Sağlam M, Yıldız M, Pekcan M. Ksantogranüloamatöz kolesistit. Gülhane Tıp Dergisi. 2003;45:209-212
23. Stancu M, Caruntu ID, Giuşca S, Dobrescu G. Hyperplasia, metaplasia, dysplasia and neoplasia lesions in chronic cholecystitis - a morphologic study. Rom J Morphol Embryol. 2007;48:335-42 (abstract).

24. Özbağı T, Çakar KS, Malkoç G, Tunç B. Kişisel gözlemimiz ve Literatürden derlenmiş bilgiler ışığında tam netleşmemiş bir klinik antite olarak kolesterolozis. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2006;5:51-55.
25. Shimizu M, Kitoh K, Fujimitsu Y, Inada K, Ichinose M, Miki K, Yamao K, Nakazawa S, Shamoto M, Tatematsu M. Cellular differentiation and development of pyloric mucosal metaplasia in the human gallbladder. Pathol Int.1996;46:261-6.
26. Corrons FJ, Sidoti Hartmann AN, Castelletto RH. Macro-microscopic comparative study of gallbladder lesions in La Plata (Argentina). Acta Gastroenterol Latinoam. 1994;24:153-8 (abstract).
27. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. Cancer. 1993;15:1878-84.
27. Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: A review of 400 routinely resected specimens. Arch Pathol Lab Med. 2005;129: 386-90.
29. Bolat F, Kayaselçuk F, Nursal TZ, Bal N, Tuncer İ. Kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonu. Türk Patoloji Dergisi 2007;23:137-142.
30. Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. Can J Gastroenterol. 2002;16:187-94 (abstract).

31. Jorgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25:281-6.
32. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M, Polypoid Lesions Of The Gallbladder: Report Of 100 Cases With Special Reference To Operative Indications. *Surgery.* 2000;127:622-7.
33. Yıldırım M, Erkan N, Yakan S, Boz A, Vardar A. Safra Kesesi Polipleri: 33 olgunun retrospektif analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:27 – 30.
34. Yamagiwa H, Tomiyama H, Onishi T. Dysplasia of the gallbladder. *Gan No Rinsho.* 1989;35:41-5 (abstract).
35. Mukada T, Andoh N, Matsushiro T. Precancerous lesions of the gallbladder mucosa. *Tohoku J Exp Med.* 1985;145:387-94
36. Dursun N, Gücin Z, Bahadır B, Bozkurt E. Kolesistektomili Hastalarda Rastlantısal Adenokarsinom. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;1:40-42
37. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Gallstones in gallbladder diseases. *Acta Pathol Jpn.* 1989;39:582-5.
38. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:4-10.
39. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006;118:1591-602.

40. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol.* 2003;4:167-76.
41. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer.* 1988;62:1425-32.
42. Barcia JJ, Rodríguez A, Siri L, Masllorens A, Szwebel P, Acosta G. Gallbladder carcinoma in the "Hospital de Clinicas" of Uruguay: 1998-2002. A clinicopathologic study of five cases in 802 cholecystectomies. *Ann Diagn Pathol.* 2004;8:1-5.
43. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93:615-23.
44. Yıldırım M, Erkan N, Kayapınar A. Safra Kesesi Kanserinde Tanı Ve Tedavi: Kötü Prognoz. *Ege Tıp Dergisi.* 2005;44:107 -110.
45. Darabos N, Stare R. Gallbladder cancer: laparoscopic and classic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2004;18:144–147.